

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

T H E S E

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur Ingénieur.

ESSAI DE SYNTHÈSE TOTALE DE LA
DESCARBOMETHOXY-16 DIHYDROVOBASINE.

ALCALOÏDES DE L'ERYTHROPLEUM IVORENSIS
(A. CHEVALLIER)

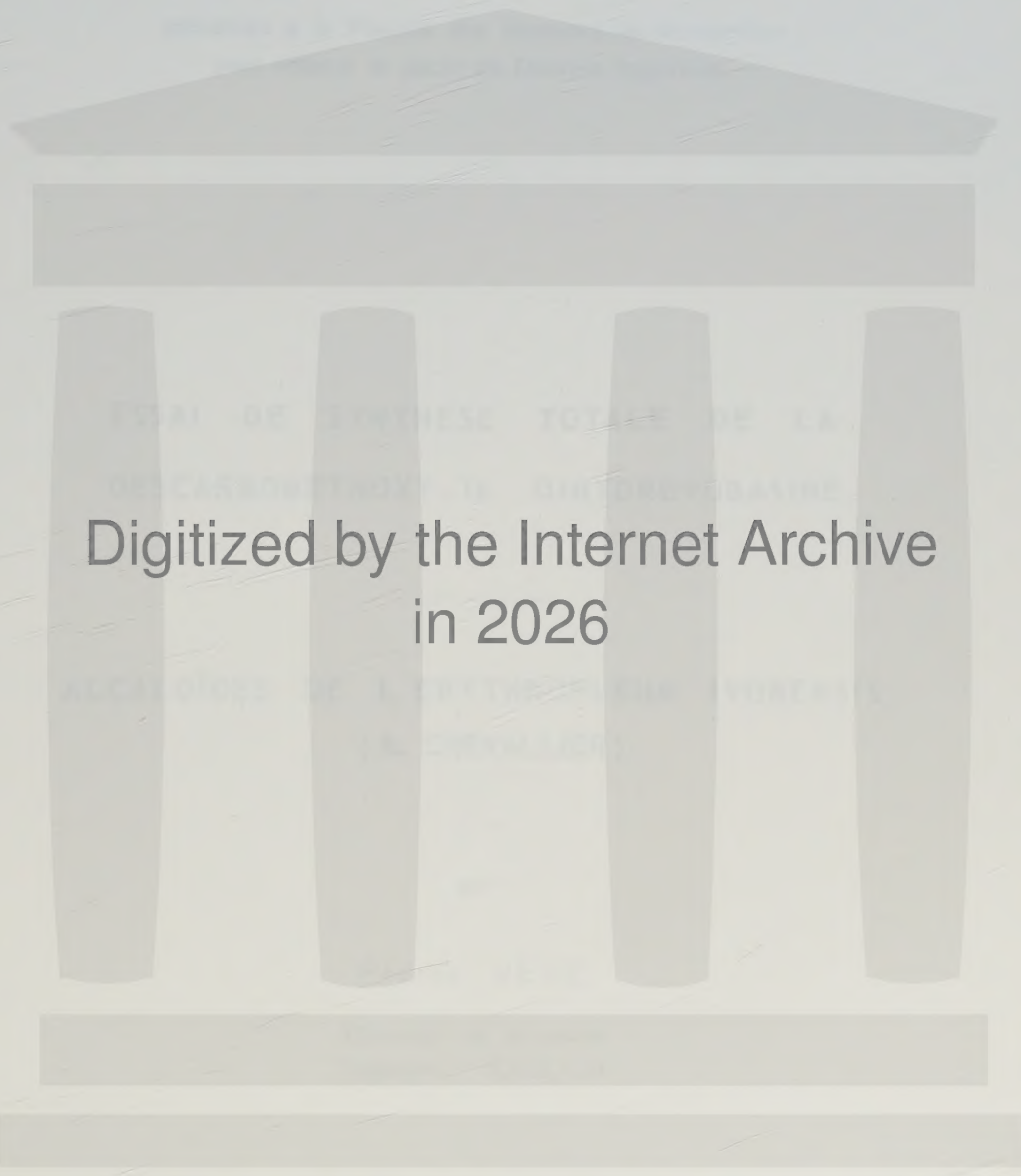
par

Pierre MEGE

Licencié ès Sciences
Ingénieur E.N.S.C.M

Soutenue le 19 Décembre 1970 devant la Commission d'Examen.

JURY : MM.	M. MOUSSERON,	Président
	R. GRANGER,	} Assesseurs
	F. WINTERNITZ,	
	L. FONZES,	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548307_0026

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

T H E S E

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur Ingénieur.

ESSAI DE SYNTHÈSE TOTALE DE LA
DESCARBOMETHOXY-16 DIHYDROVOBASINE.

ALCALOÏDES DE L'ERYTHROPLEUM IVORENSIS
(A. CHEVALLIER)

par

Pierre MEGE

Licencié ès Sciences
Ingénieur E.N.S.C.M

Soutenue le 19 Décembre 1970 devant la Commission d'Examen.

JURY : MM. M. MOUSSERON,

Président

R. GRANGER,

F. WINTERNITZ,

L. FONZES,

}
Assesseurs

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

THESE

Présentée à l'Université de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur en Sciences

ESSAI DE SYNTHÈSE TOTALE DE LA
OXYCARBONÉTHOXY-18 DIBYDROXYRACINE

ALCALOÏDES DE L'ERYTHROPLEUM VIORENTIS
(A. CHEVALIER)



Présentée par

Monsieur A. CHEVALIER

Le 10 Décembre 1910 devant la Commission d'Examen

M. A. CHEVALIER
M. A. CHEVALIER
M. A. CHEVALIER
M. A. CHEVALIER
M. A. CHEVALIER

Doyen : P. DUMONTET

Assesseurs : Ch. SAUVAGE - M. MAURIN

Doyen honoraire : P. MATHIAS

Professeurs honoraires :

R. JACQUES	J. SOULAS
M. CASTERAS	G. DENISOT
E. CARRIERE	J. GRANIER
E. TURRIERE	Ch. BOUHET
G. CAUQUIL	

Secrétaire Général : E. SIAU

Professeurs titulaires :

M. M. MOUSSERON	Chimie organique
M. J.P. ROIG	Physique
M. P. CHATELAIN	Minéralogie et Cristallographie
Mlle O. TUZET	Zoologie
M. G. COUCHET	Mécanique Supérieure
M. J. SALVINIEN	Chimie-Physique
Mlle A.M. VERGNOUX	Physique
M. J. AVIAS	Géologie
M. P. VIELES	Chimie
M. J. RABINOVITCH	Physique (C.S.U. P.)
M. E. KAHANE	Chimie Biologique
M. J.J. MOREAU	Mécanique rationnelle
M. B. CHARLES	Mathématiques Pures
M. J. MOTTE	Biologie Végétale
M. R. JOUTY	Physique
M. P. DUMONTET	Physique
M. R. LEGENDRE	Zoologie
M. I. ASSENMACHER	Physiologie Animale
M. A. CASADEVALL	Chimie Organique

M.	B. PISTOULET	Physique
M.	Ch. ROUMIEU	Analyse Supérieure
M.	J. ROBIN	Physique
M.	A. POTIER	Laboratoire des Acides Minéraux
M.	R. LAFONT	Physique
M.	R. JACQUIER	Chimie
M.	J. FALGUEIRETTES	Minéralogie
M.	J. REGNIER	Chimie
Mme	J. CHARLES	Mathématiques
M.	P. CAILLON	Physique
M.	J. ROUZAUD	Chimie
M.	Ch. SAUVAGE	Botanique
M.	H. CHRISTOL	Chimie (E.N.S.I.)
Mme	G. VERNET	Biologie Animale
M.	L. CECCHI	Physique
M.	H. ANDRILLAT	Astronomie
M.	M. SAVELLI	Physique
M.	M. MATTAUER	Géologie
M.	L. EUZET	Zoologie
M.	C. DELOUPY	Physique
M.	L. GRAMBAST	Botanique
M.	A. BONNET	Botanique
M.	G. LAMATY	Chimie
M.	R. MARTY	Psychophysiologie

Professeurs sans chaire :

Mme	M.L. DE POUQUES	Botanique (C.S.U. P.)
M.	P. MURACUR	Géophysique Appliquée
M.	G. TOURNE	Chimie
M.	J. REMY	Géologie
M.	P. DEMANGEON	Géologie
Mme	S. ROBIN	Physique
Mme	Ch. DUBOUL-RAZAVET	Géologie (C.S.U. P.)

M.	E. GROUBERT	Physique
Mme	H. GUASTALLA	Biologie Physico-Chimique
M.	F. PROUST	Géologie
Mlle	A. BAILLETTE	Mathématiques (C.S.U. P.)
M.	A. BASSOMPIERRE	Physique
M.	M. MAURIN	Chimie
M.	N. ROBY	Mathématiques
Mme	N. PARIS	Physiologie végétale
M.	J. PARIS	Zoologie
M.	R. GAUFRES	Chimie
M.	J. SOULIER	Chimie (C.S.U. P.)
M.	G. BOUGNOT	Physique
M.	R. LENEL	Biologie Animale

Professeurs associés :

M.	E. AKUTOWICZ	Mathématiques
M.	A. MICALI	Mathématiques
M.	C. VAGO	Biologie Animale
M.	K. KOHLER	Biochimie

Maîtres de Conférences :

M.	P. MOLINO	Mathématiques
M.	Y. GUITTON	Physiologie Végétale (C.S.U. P.)
M.	G. BOMBRE	Physique (C.S.U. P.)
M.	C. PUISSEGUR	Biologie Animale (C.S.U. P.)
M.	P. VIALLET	Chimie (C.S.U. P.)
M.	J.M. MORETTI	Chimie
M.	L. THALER	Géologie
M.	J. LEGRAND	Physiologie Animale
M.	M. ROUZEYRE	Physique
M.	P. SABATIER	Mathématiques
M.	Ch. CASTAING	Mathématiques
M.	J.D. BAYLE	Physiologie Animale

Mme	M. HAKIM		Mathématiques
M.	R. HAKIM		Mathématiques
M.	M. BAUSSET		Mathématiques (C.S.U. P.)
M.	G. LOUPIAS		Mathématiques
M.	G. MASCHERPA		Chimie
M.	C. GOUT		Physique
M.	R. JONARD		Botanique
M.	F. LAPSCHER		Mathématiques mathématiques
M.	C. COMBES		Zoologie (C.S.U. P.)
M.	B. BRUN		Chimie Physique
M.	M. DENIZOT		Biologie Végétale
M.	L. KAISER		Physique (C.S.U. P.)
M.	L. GIRAL		Chimie
M.	A. COMMEYRAS		Chimie
M.	M. AMANIEU		Sciences et Techniques de l'Eau (Hydrobiologie et Mariculture)
M.	J. CROUZET		Sciences et Techniques de l'Alimentation

Maitre de Conférences associé :

M.	Y. CORMARY		Géologie
----	------------	-------	----------

Chargés d'enseignement :

M.	M. LEFRANC		Mathématiques
M.	R. MARTY		Mathématiques
M.	PIETRASANTA		Chimie

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE

Professeur titulaire :

M.	R. CORRIU		Chimie
----	-----------	-------	--------

Maîtres de Conférences :

M.	CANO	Physique
M.	FILLARD	Physique
M.	GARCIA	Métallurgie - Génie Mécanique
M.	J.P. TRILLES	Biologie
M.	G. BORDURE	Physique
M.	L. LASSABATERE	Electricité - Electronique
M.	G. LECOY	Génie Electrique

Maître de Conférences associé :

M.	JOUANNA	Génie Civil
----	---------------	-------------

Chargé d'Enseignement :

M.	ESCOUFIER	Mathématiques
----	-----------------	---------------

A TOUS LES MIENS.

A Mon Maître
Monsieur le Professeur M O U S S E R O N
Professeur à la Faculté des Sciences
Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure
de Chimie de Montpellier
Membre correspondant de l'Académie des Sciences

A Monsieur le Professeur G R A N G E R
Professeur à la Faculté de Pharmacie

A Monsieur le Docteur W I N T E R N I T Z
Directeur Scientifique au C.N.R.S

A Monsieur F O N Z E S
Chargé de Recherches au C.N.R.S.

A V A N T P R O P O S

Ce travail a été réalisé à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier dirigée par Monsieur le Professeur M O U S S E R O N.

La haute valeur de son enseignement a largement contribué à ma formation personnelle, et son enthousiasme pour la recherche scientifique restera pour moi un exemple.

Que cette thèse soit le témoignage de ma sincère gratitude.

Je remercie vivement Monsieur le Professeur G R A N G E R pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de juger ce travail.

Cette thèse a été réalisée sous la direction de Monsieur le Docteur W I N T E R N I T Z, qui avec patience et une grande rigueur scientifique, m'a initié à la recherche organique. Je tiens à lui exprimer ma profonde reconnaissance pour la somme de connaissances que je lui dois.

Mes plus vifs remerciements s'adressent aussi à Monsieur F O N Z E S, qui m'a constamment guidé dans ce travail par ses conseils éclairés et son sens critique.

Ma reconnaissance va également au personnel des services de microanalyse et de spectrographie pour leur aide technique ainsi qu'à mes camarades de laboratoire pour leur aimable sympathie.

P . M .

P R E M I E R E P A R T I E

ESSAI DE SYNTHÈSE TOTALE DE LA
DESCARBOMETHOXY-I6 DIHYDROVOBASINE

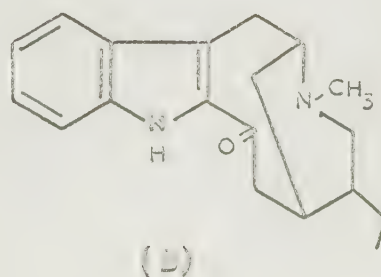
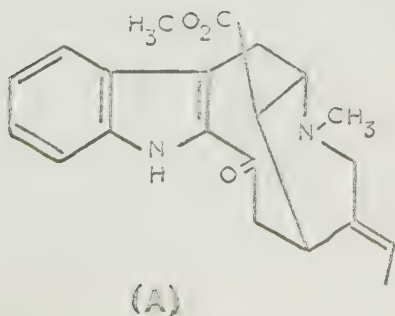
I N T R O D U C T I O N

Les alcaloïdes du groupe de l'indole sont, parmi les produits naturels, ceux qui ont été les plus étudiés ces dernières années.

Ainsi la réserpine, la yohimbine, l'ajmaline - pour ne citer que les plus représentatifs - par leur importance pharmacologique, et donc industrielle, ont suscité un nombre considérable de travaux (1).

La vobasine (A) est aussi un des membres importants de cette famille. Elle a été isolée en 1959 du *Voacanga Africana* Stapf (2), et sa structure correcte, proposée deux ans plus tard par RENNER (3), était confirmée en 1963 à l'aide d'études spectrales et par des dégradations chimiques de la molécule (4). Mais à notre connaissance, aucun effort envers une synthèse totale n'a encore été tenté. Seuls SHIOIRI et YAMADA ont proposé récemment une construction du squelette hydrocarboné (5).

Le présent travail est une contribution à la synthèse d'un alcaloïde très voisin : la descarbométhoxy-16 dihyarobasine (B), isolé en 1966 du *Rauwolfia discolor* M. Pichon par COMBES, FONZES et WINTERNITZ (6), qui en ont établi sa structure (7).



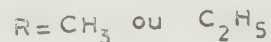
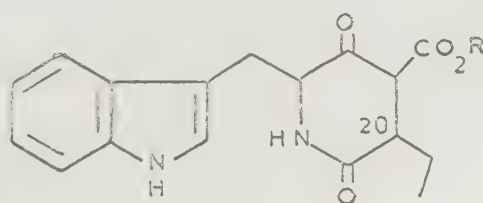
La voie suivie par SHIOIRI et YAMADA (tableau I) peut, à première vue, constituer un bon plan pour atteindre notre but.

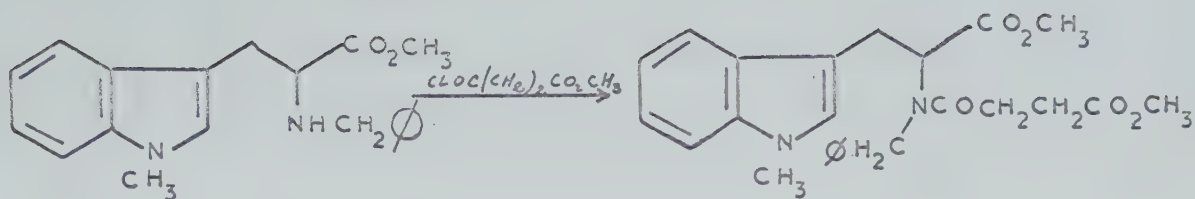
En effet, le point de départ de cette synthèse est l'ester méthylique du méthyl-I, N-benzyl tryptophane. Par condensation avec le chloroformyl-3 propionate de méthyle, ces auteurs préparent le diester II. Une cyclisation de DIECKMANN transforme ce dernier en pipéridinedione III. L'alcoolyse par l'alcool benzylique suivie d'une alkylation au moyen de bromoacétate de benzyle fournit alors le diester benzylique V. La réduction et la décarboxylation de V conduit à l'acide VI, dont la chaîne fonctionnelle se trouve ainsi augmentée d'une unité par rapport à III.

L'acide polyphosphorique (A.P.P.) est un excellent agent de cyclisation des acides indole-3 alcanoniques en indole-2,3 cycloalcanones (8). Aussi, après une réduction du carbonyle en 5 de l'acide VI et une N-débenzylation, l'acide VIII est chauffé avec de l'A.P.P. La présence du méthylène supplémentaire permet une condensation de la fonction acide sur le carbone 2 de l'indole : la céto-lactame tétracyclique IX est ainsi synthétisée.

IX est réduite et X oxydée en lactame XI ; enfin la N-méthylation de XI conduit à la méthyl-I descarbométhoxy-I6 déséthylidène-20 vobasine XII, terme final de la synthèse.

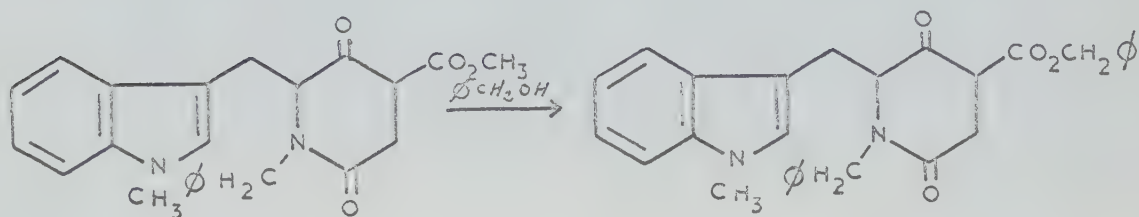
Pour atteindre la descarbométhoxy-I6 dihydrovobasine, il est nécessaire d'introduire un radical éthyle en position 20 de XII, c'est à dire qu'il faut envisager la synthèse de la pipéridinedione intermédiaire suivante :





II

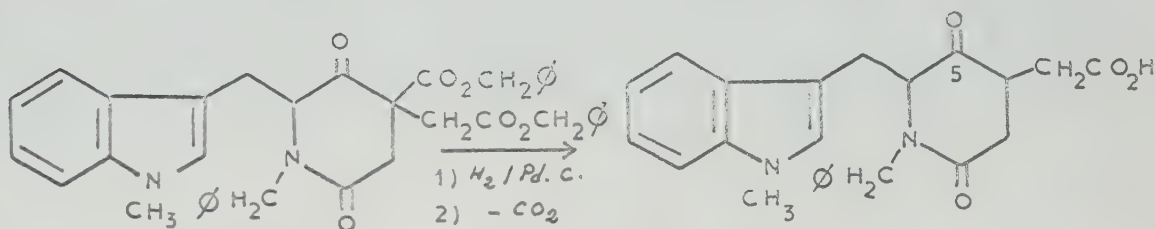
cyclisation
de DIECKMANN



III

IV

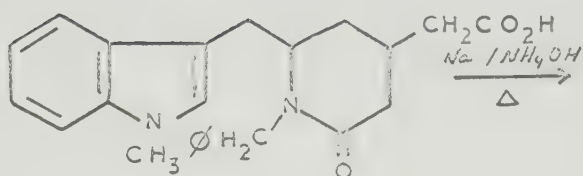
$\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$



V

VI

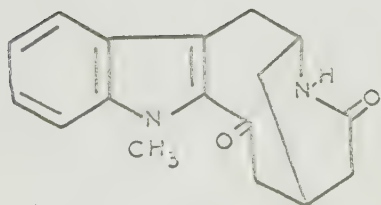
1) $\text{NH}_2\text{NH}_2 / \text{KOH}$
2) HCl



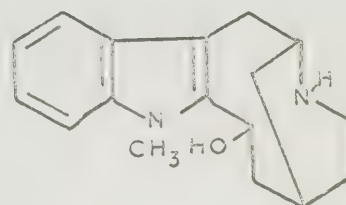
VII

VIII

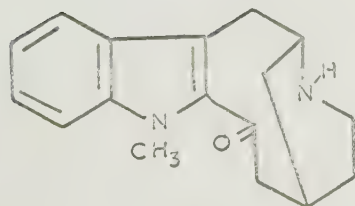
A.P.P.

 Δ 

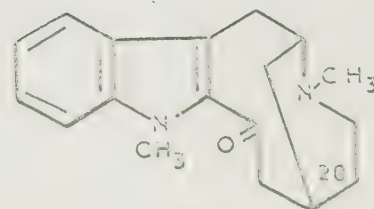
IX

 ALLiH_4 

X

 CrO_3 $\text{HCHO} / \text{Ac. Ac.}$ 

XI



XII

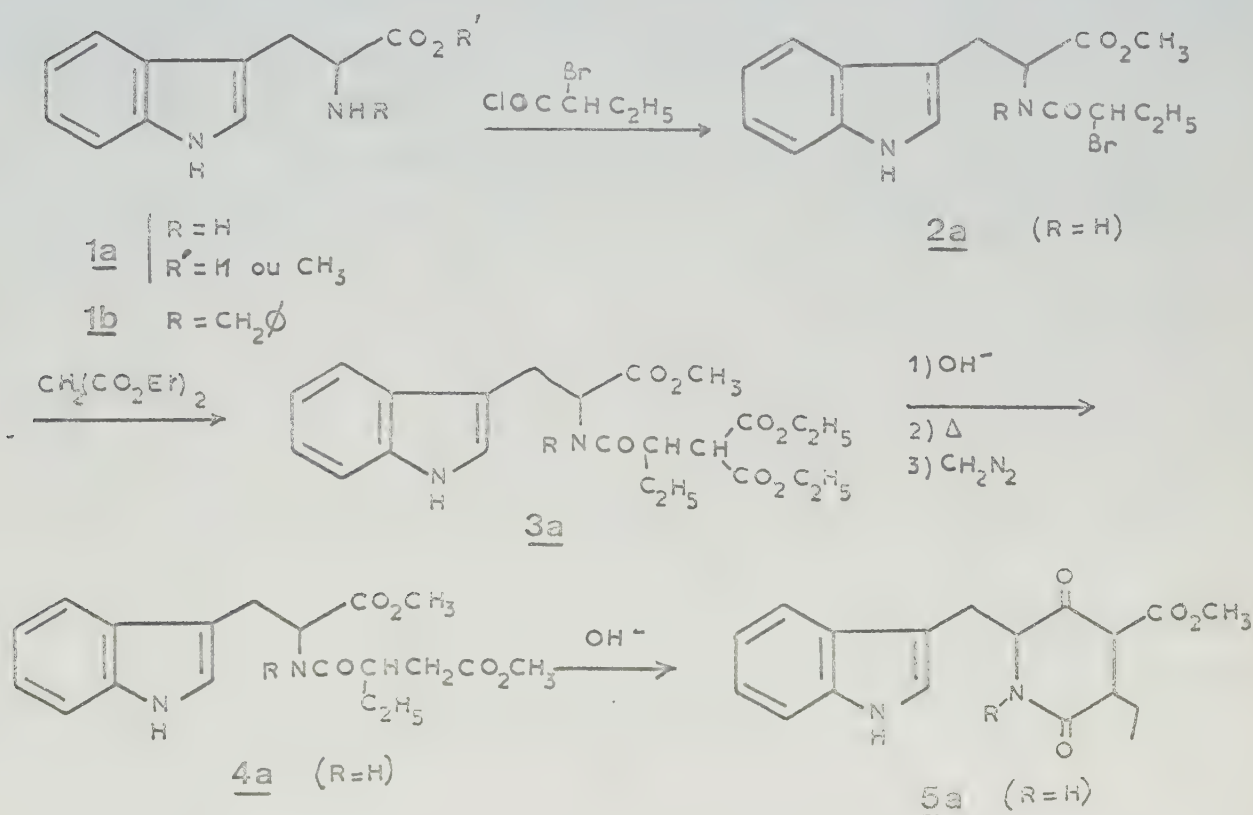
Cette molécule étant construite, nous pourrons alors reprendre la voie suivie par les auteurs japonais.

Le présent travail est la recherche des moyens d'accès à cette pipéridinedione.

—:—:—:—:—:—:—

CHAPITRE PREMIER

Nous avons d'abord envisagé la synthèse de la pipéridinedione 5a par le schéma réactionnel suivant :



Synthèse de l'amide halogénée 2a

La condensation du chlorure de l'acide α -bromobutyrique peut être faite sur le d,l-tryptophane, suivant la synthèse classique des N-acétylaminoacides (9), condensation suivie d'une estérification de la fonction acide par le diazométhane ; ou

alors, à partir de l'ester méthylique du tryptophane (I0) dans les conditions d'une réaction de SHOTTEN - BAUMANN.

Dans les deux cas les rendements sont comparables.

L'étude du spectre de R.M.N. (figure I) confirme la structure de ce produit :

- . la chaîne hydrocarbonée $-\underset{|}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ est caractérisée par deux triplets (CH_3 : $\delta = 0,9$ p.p.m., $j = 7\text{Hz}$; $-\text{CH}-$: $\delta = 4,16$ p.p.m., $j = 7\text{Hz}$) et un quintuplet ($-\text{CH}_2-$: $\delta = 2$ p.p.m.).
- . outre le singulet du carbométhoxy à $\delta = 3,65$ p.p.m., le spectre présente un signal attribuable aux deux protons en β de cette fonction (doublet centre à $\delta = 3,32$ p.p.m., $j = 5,6\text{Hz}$), couplé avec l'hydrogène en α (multiplet à $\delta = 4,96$ p.p.m.).
- . le large massif à $\delta = 7,35$ p.p.m. est dû aux protons aromatiques ; quant à la fonction amine de l'indole, elle apparaît sous forme d'un pic aplati à $\delta = 8,25$ p.p.m.
- . le proton en α de l'indole présente un signal à un champ plus fort que les autres protons aromatiques ($\delta = 6,82$ p.p.m.). Ce signal, dont la position dépend de la concentration en indole (11), est un doublet dû au couplage avec le proton de l'amine (I2). Le couplage disparaît par addition de D_2O .

Dans le spectre de masse on observe principalement, à côté de l'ion moléculaire m/e 368, une série d'ions correspondants à l'élimination du carbométhoxy (m/e 337 : $\text{M}-\text{OCH}_3$ et m/e 309 : $\text{M}-\text{CO}_2\text{CH}_3$), de l'amide (m/e 201, figure 2 : coupure C) ainsi que l'ion m/e 130, caractéristique des spectres de masse des dérivés indoliques (I3).

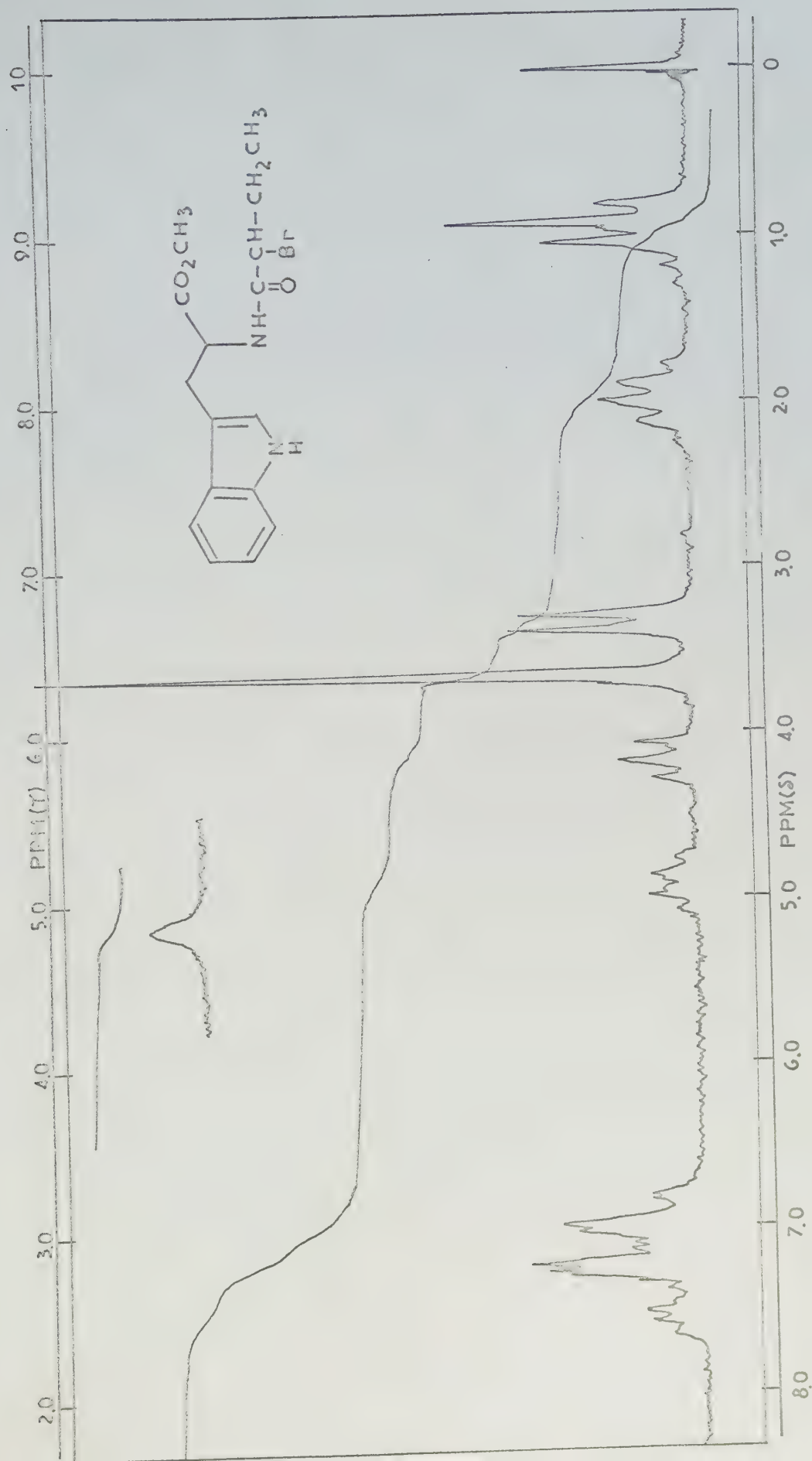


figure 1

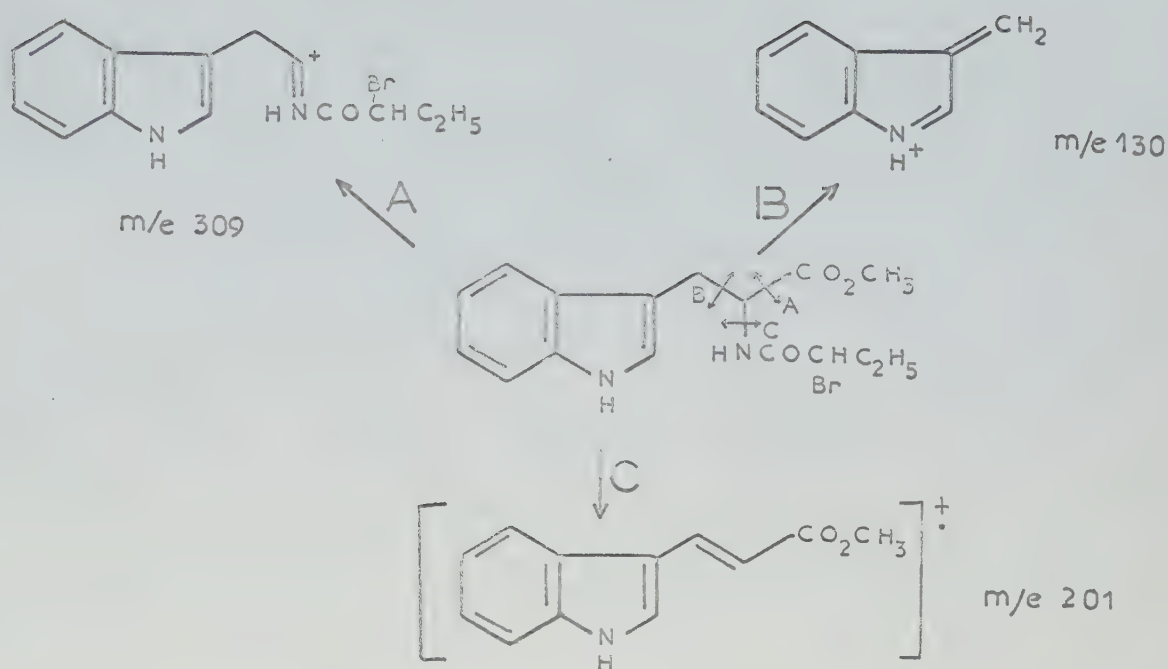
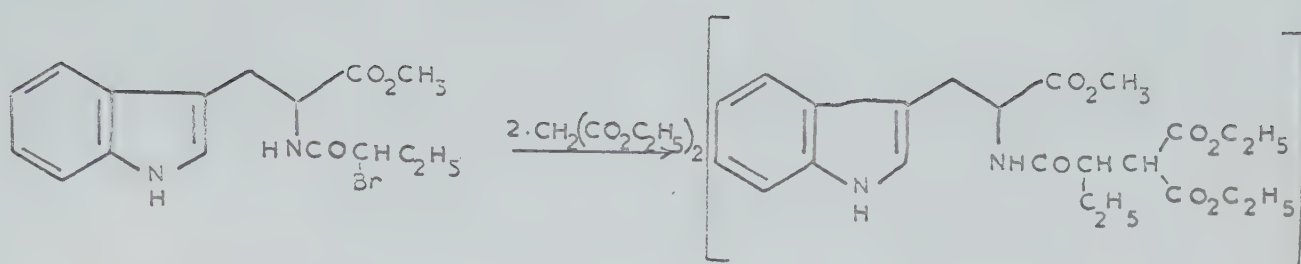
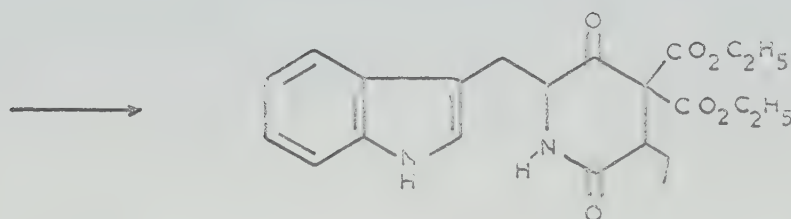


figure 2

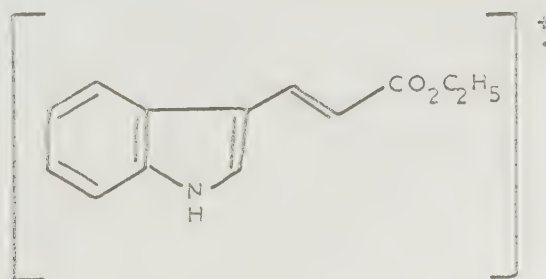
Action du malonate d'éthyle sodé sur l'amide 2a

La synthèse malonique a été tentée de plusieurs façons: en opérant en quantités équimoléculaires, et quelque soit le solvant utilisé, la réaction n'a pas lieu. Par contre en utilisant deux moles de malonate pour une mole d'amide, on isole un produit qui cristallise dans le mélange ether/ether de pétrole ($F = 111^\circ\text{C}$).

La formule brute, $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$, déterminée par spectrométrie de masse, exclue la possibilité de formation du triester 3a, mais permet d'envisager l'hypothèse d'une cyclisation de type DIECKMANN, due aux conditions basiques de la réaction. Le triester 3a ne se révélerait qu'un intermédiaire réactionnel pour donner directement une dicarbéthoxy pipéridinedione:

2a3a

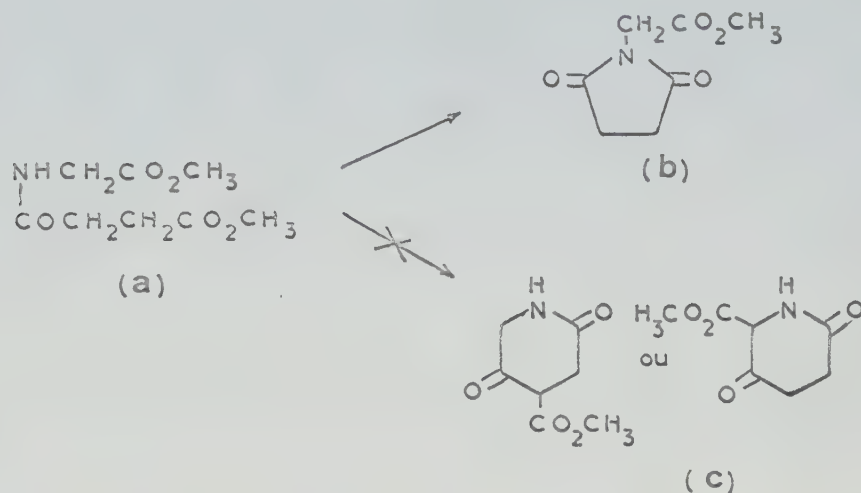
Cependant, dans cette hypothèse, l'absence d'une bande amide I en I.R. vers $1500 - 1700 \text{ cm}^{-1}$ est difficilement explicable (*). C'est l'étude détaillée du spectre de masse qui a finalement éliminé cette interprétation. On remarque en particulier dans le spectre un ion radicalaire important à m/e 215, dont l'étude à haute résolution permet d'attribuer la structure suivante :



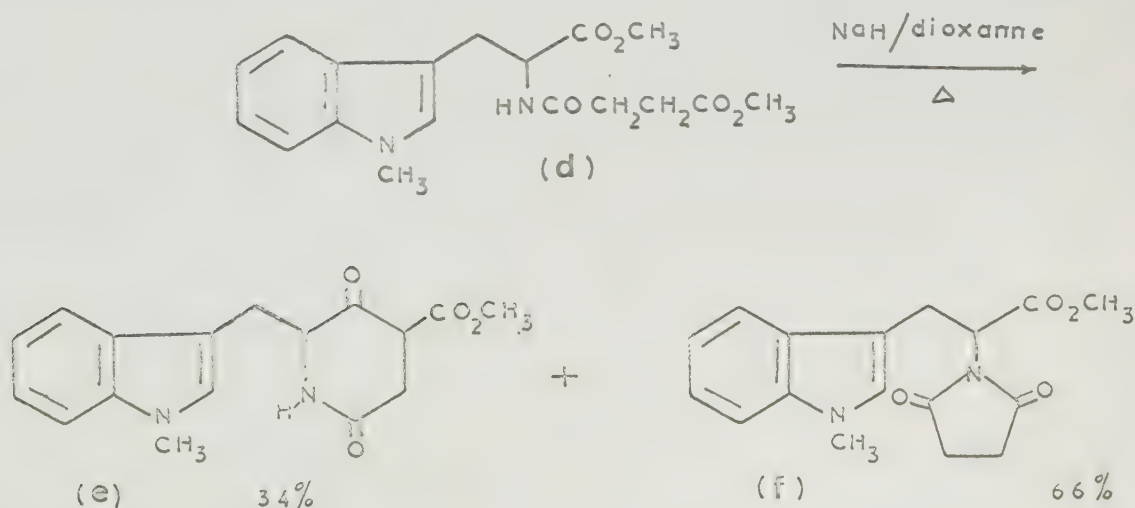
(*) la bande amide II est absente des spectres de lactames à 6 éléments (I4).

Or un ion de telle structure ne peut provenir d'une molécule possédant le cycle pipéridinique.

WERBIN et SPOERRI(15) ont montré que le diester méthylique de la N-succinylglycine (a), dans les conditions d'une réaction de DIECKMANN, conduit exclusivement au (dioxo-2,5 pyrrolidino)-I acétate de méthyle (b).

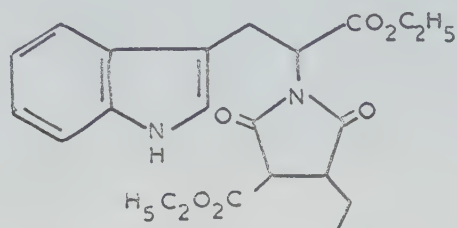


SHIOIRI et YAMADA reprennent ces résultats pour expliquer la faible teneur en β -céto-ester (e) lors de l'essai de cyclisation de l'ester méthylique du N-(méthoxycarbonyl-3 propionyl) méthyl-I tryptophane (d).



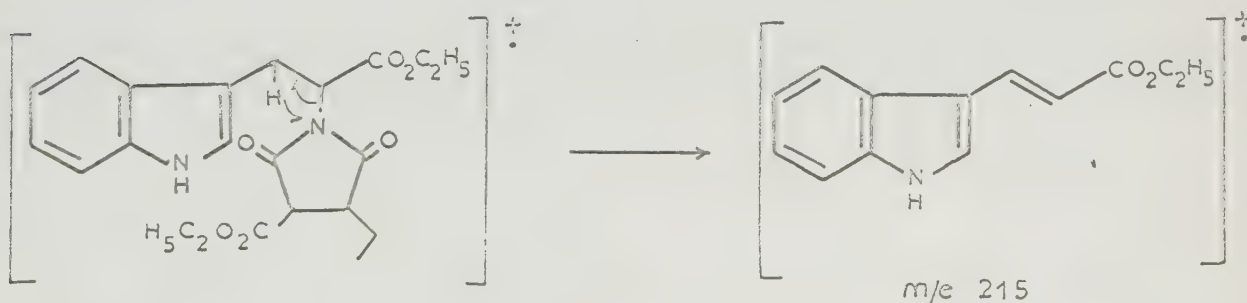
Cette imide n'est pas isolée mais son produit d'hydrolyse acide redonne, après estérification par le diazométhane, le diester (d).

Dans notre cas nous pouvons donc envisager la formation du succinimide suivant :



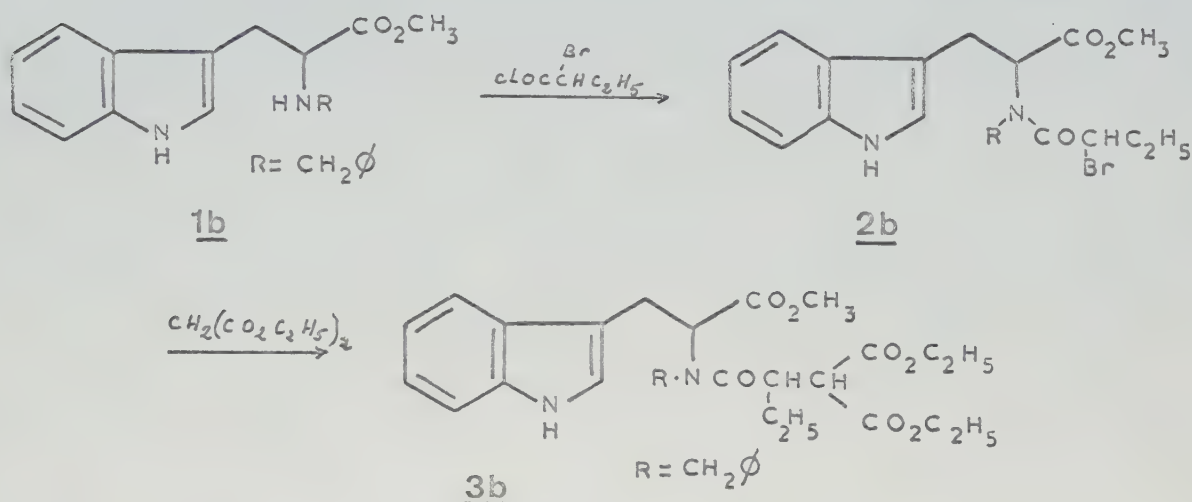
Pour que la formule brute puisse correspondre à cette structure il faut admettre aussi une transestérification du carbométhoxy de l'amide 2a en ester éthylique.

L'hydrolyse acide du produit obtenu conduit bien à un triacide qui se décarboxyle facilement par chauffage dans le xylène. Le spectre de R.M.N. (voir partie expérimentale) est compatible avec la structure succinimidique et l'existence en spectrométrie de masse de l'ion radicalaire m/e 215 est alors explicable :



D'autre part, la présence d'une large bande en I.R. à $1695 - 1780\text{cm}^{-1}$ est caractéristique des N-alkyl succinimides (I6 et I7)

La fonction amine libre de l'ester tryptophanique 1a est responsable de la formation d'un succinimide, aussi a-t-elle été protégée par un radical benzyle. Nous avons choisi d'introduire une telle fonction car la formation du N-méthyl tryptophane demande quatre étapes intermédiaires (18). Nous pourrions toujours envisager une débenzylation par réduction catalytique à un stade ultérieur, une fois la cyclisation de DIECKMANN réalisée.



Synthèse de l'amide halogénée 2b (R = CH₂φ)

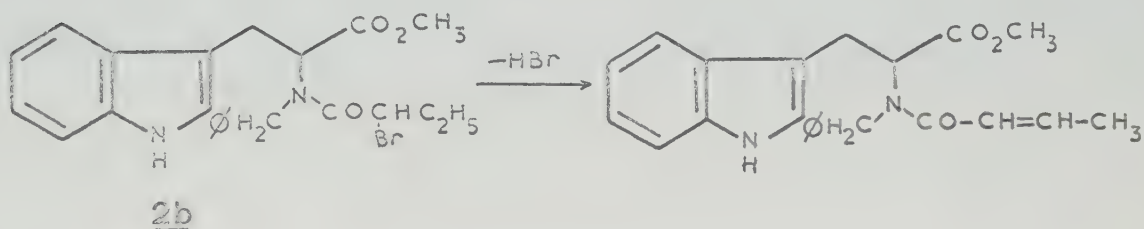
L'ester méthylique du N-benzyl tryptophane 1b est préparé par action du benzaldéhyde sur l'ester méthylique du tryptophane et hydrogénation catalytique du benzylidène formé(19). La condensation avec le chlorure de l'acide α-bromobutyrique est effectuée dans les conditions de la réaction de SHOTTEN - BAUMANN.

Le spectre de R.M.N., très voisin de celui de l'amide 2a, présente le méthylène du groupe benzyle sous la forme d'un système AB ($\delta = 3,47$ p.p.m. et $\delta = 4,32$ p.p.m., $j = 8\text{Hz}$), traduisant ainsi une non équivalence des deux protons, due à un empêchement stérique à la libre rotation autour de la liaison N-CH₂φ.

Action du malonate d'éthyle sur l'amide bromée 2b

La condensation avec le malonate d'éthyle sodé, en proportions équimoléculaires, conduit à un mélange séparable par chromatographie sur colonne de gel de silice. On récupère ainsi 20 % d'amide 2b et une huile qui ne cristallise pas et constitue le produit principal de la réaction.

L'étude de son spectre de masse (figure 3) montre que nous n'avons pas obtenu le triester 3b mais l'ester méthylique du N-benzyl, N-(butényl-2) tryptophane, c'est à dire du produit de déshydrohalogénéation de 2b.



Ce produit présente en effet un ion moléculaire à m/e 376. Les pics les plus caractéristiques apparaissent à m/e 317 (M-CO₂CH₃), m/e 248 (fragment b) (*), m/e 201 (c), m/e 130 (d) et m/e 91 (φCH₂⁺) (**).

(*) le fragment (b) provient du fragment (a), comme le prouve la présence d'un ion métastable à m/e 194 (248 / 317 = 194,0)

(**) certains auteurs (20) écrivent l'ion benzylique sous la forme d'un ion tropyllium :



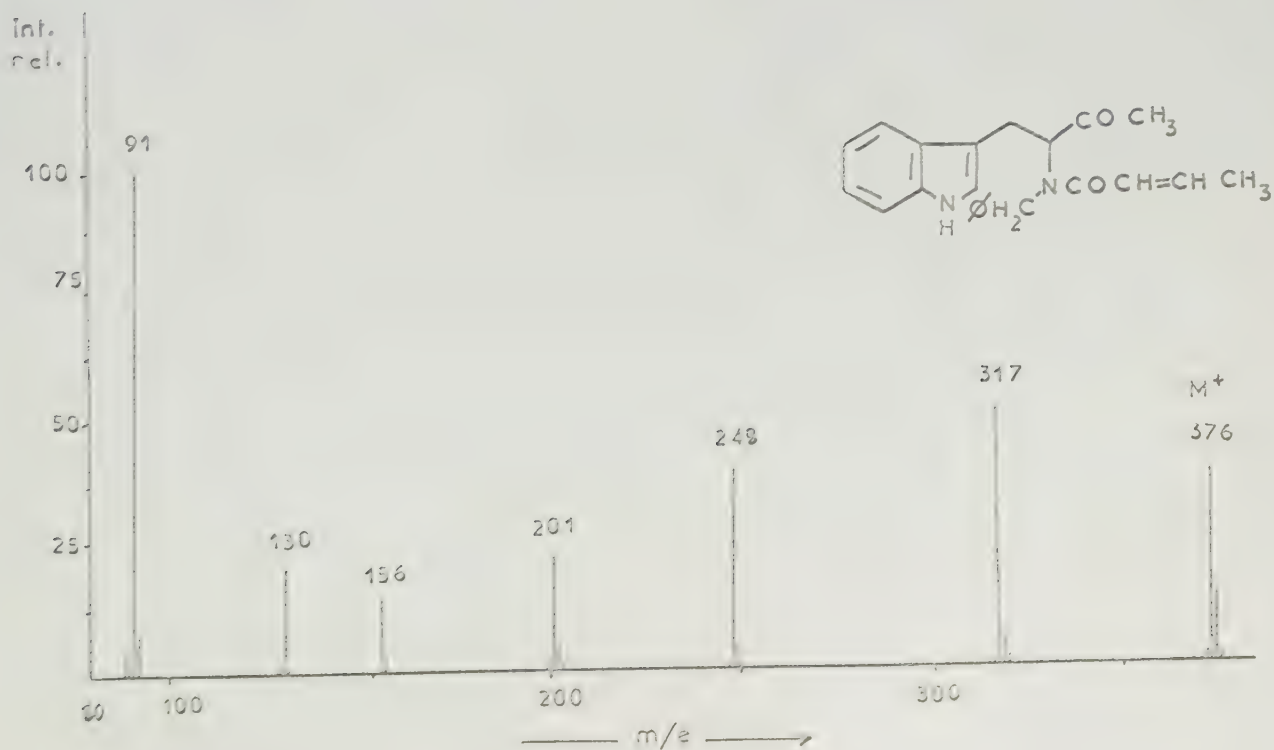
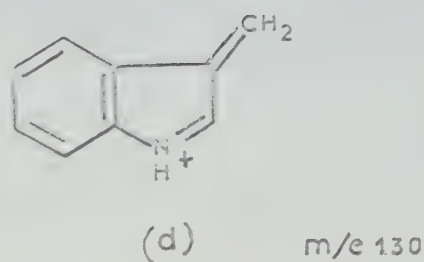
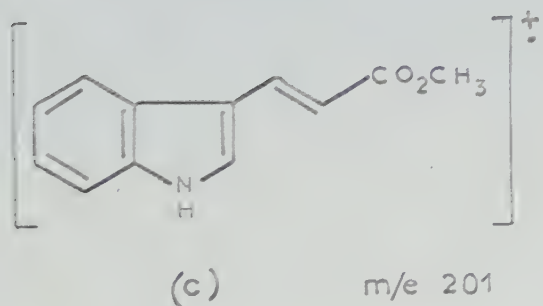
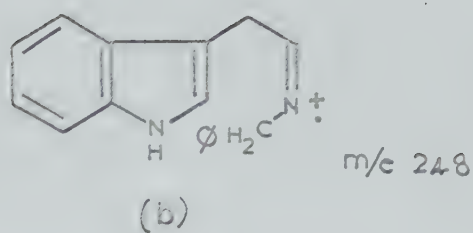
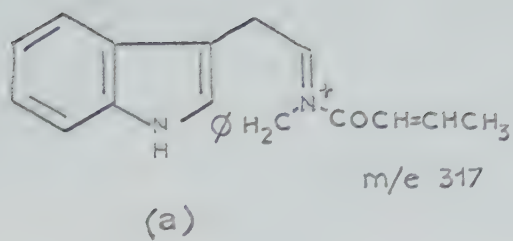
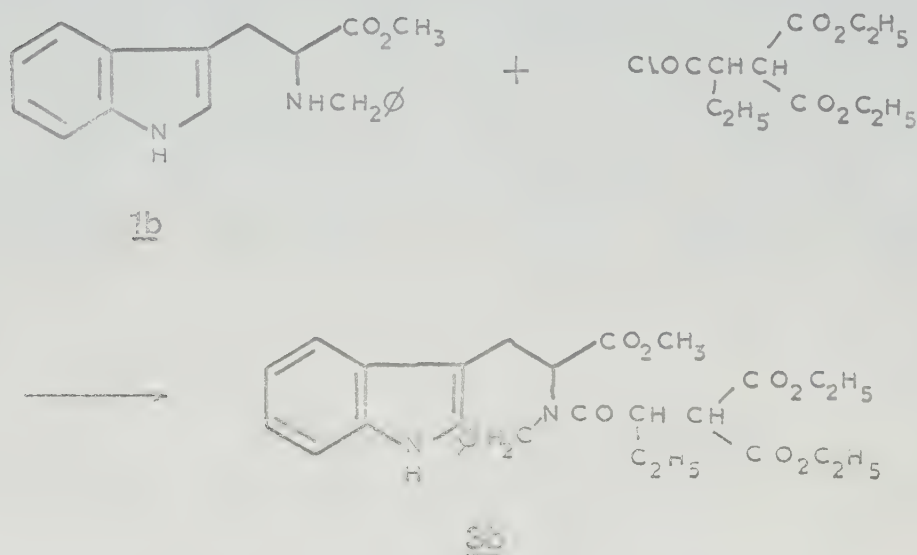


figure 3

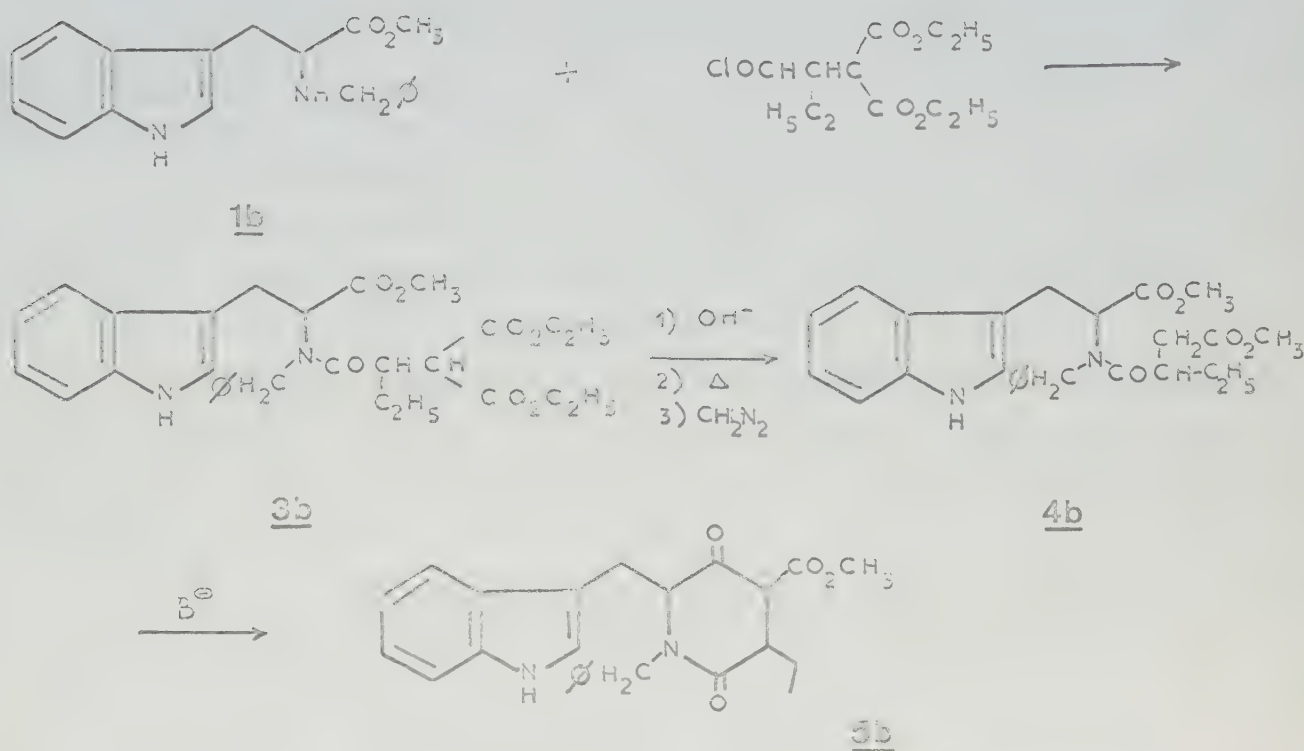
En conclusion, cette série d'expériences, si elle n'a pas permis d'aboutir à la pipéridinedione 5a, a cependant montré la nécessité de protéger la fonction amine du tryptophane pour éviter la formation d'un succinimide.

D'autre part, la fonction amine même protégée, la synthèse malonique sur l'amide bromée 2b s'est avérée impossible. Il y a donc lieu d'envisager une synthèse du triester 3b par condensation de l'ester du tryptophane 1b avec un chlorure d'acide possédant déjà la fonction malonique, c'est à dire le chlorure de l'acide éthyl-2 diéthoxycarbonyl-3,3 propionique :



CHAPITRE II

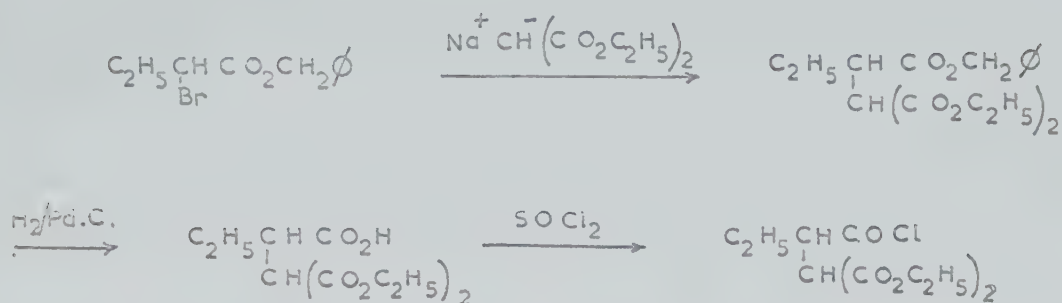
Le schéma de synthèse ainsi modifié devient à présent :



I . Préparation du chlorure d'acide

Cet intermédiaire de synthèse a été utilisé par SCHNIDER et ses collaborateurs lors de leur synthèse totale de l'émétine (18). Ces auteurs le préparent par condensation du malonate d'éthyle sodé sur le bromo-2 butyrate de benzyle, suivie d'une réduction catalytique de l'ester benzylique. L'acide-ester ainsi obtenu est alors transformé en chlorure

d'acide à l'aide de chlorure de thionyle :



2 . Synthèse du triester 3b

La condensation entre le chlorure d'acide précédent et l'ester tryptophanique Ib, en présence de carbonate de potassium, permet d'obtenir quantitativement le triester désiré, sous forme d'une huile non cristallisable.

La présence des fonctions esters et amide, identifiées en I.R. (1739 et 1639 cm^{-1}) est confirmée par le spectre de R.M.N.: $\delta = 4,17$ p.p.m., $j = 7\text{Hz}$, $\text{CO}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$; $\delta = 1,27$ p.p.m., $j = 7\text{Hz}$, $\text{CO}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$; $\delta = 4,09$ p.p.m., $\text{CO}_2\text{-CH}_3$.

La fragmentation du spectre de masse, représentée tableau II, est discutée plus loin.

3 . Hydrolyse et décarboxylation du triester 3b

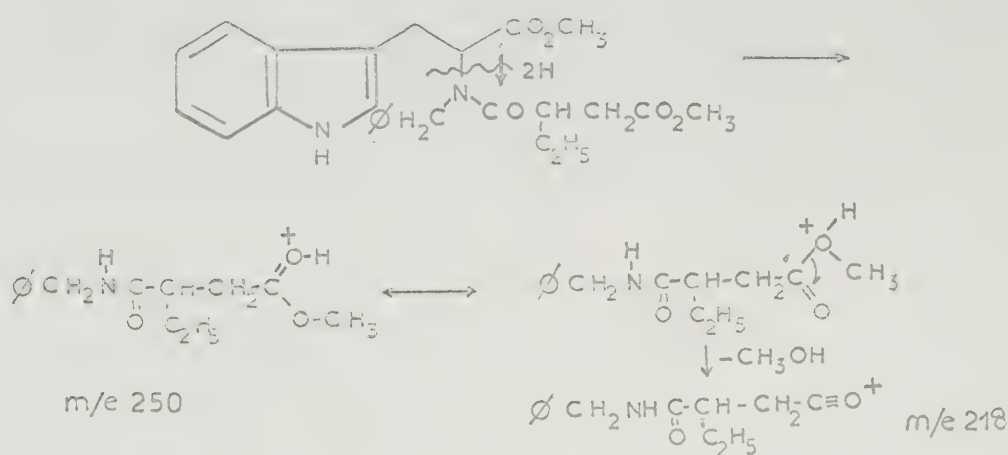
L'hydrolyse basique, effectuée dans des conditions assez rigoureuses (chauffage dans la soude à 50 %) pour qu'elle soit totale, conduit, après acidification du sel de sodium, au triacide correspondant. Celui-ci est décarboxylé par chauffage puis reestérifié. Mais le rendement en diacide est faible. En effet, il suffit de traces d'acides — difficiles à éviter — pour que le chauffage provoque, outre la décarboxylation, une coupure de la molécule au niveau de l'amide : le produit de la

réaction est alors le N-benzyl tryptophane.

Le rendement en diacide varie entre 10 et 30%.
L'estérification par le diazométhane conduit au diester 4b ($F=148^{\circ}\text{C}$).

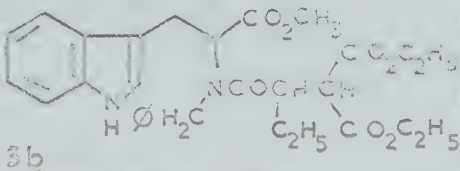
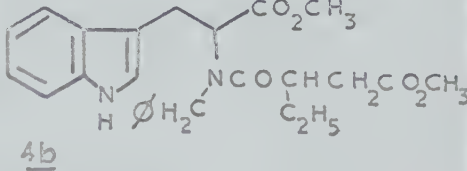
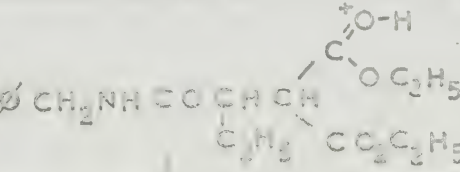
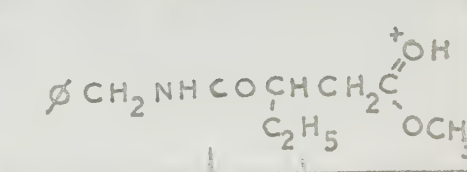
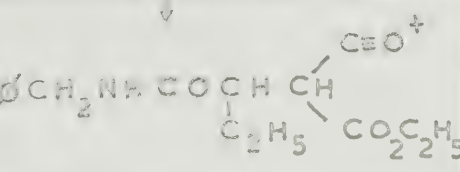
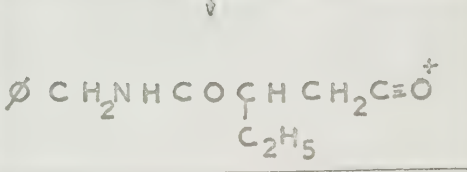
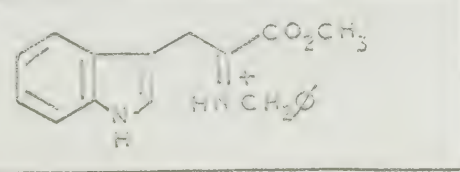
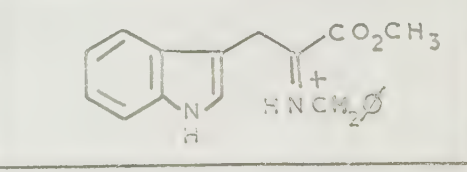
On reconnaît dans le spectre I.R. la présence des fonctions esters ($1736, 1160-1230\text{cm}^{-1}$) amide tertiaire (1631cm^{-1}), des noyaux aromatiques ($698, 741\text{cm}^{-1}$) ainsi que la fonction indolique (3390cm^{-1}). Le spectre de R.M.N. assure la présence de deux carbométhoxy (singulets à $\delta=3,58$ et $3,63$ p.p.m.).

Le spectre de masse présente beaucoup d'analogies avec celui du triester 3b (tableau II). Dans ces deux produits, outre les fragmentations classiques correspondantes à la perte des fonctions esters, la chaîne acylée se coupe au niveau de la fonction amide en donnant, par gain de deux protons, des ions m/e 336 (3b) et m/e 250 (4b) (*). Cette fragmentation induit une fragmentation secondaire par perte d'une molécule d'alcool éthylique (dans le cas du triester 3b) ou méthylique (diester 4b) qui conduit respectivement aux ions m/e 290 et m/e 218. L'existence d'un pic métastable assure une telle filiation ($290^2/336=225,3$ et $218^2/250=190,1$).



(*) La structure de ces ions a été vérifiée par spectrométrie à haute résolution avec comme référence du perfluorokérosène (ex : m/e 250 calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ 250,1443 trouvé: 250,1432).

Tableau II

m/e		m/e	
536	<u>3b</u>	450	<u>4b</u>
505	M-OCH ₃	419	M-OCH ₃
491	M-OCH ₂ CH ₃		
477	M-CO ₂ CH ₃	391	M-CO ₂ CH ₃
462*	M-CO ₂ CH ₂ CH ₃		
446*	M-2(OCH ₂ CH ₃)		
377	M-CH(CO ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	377	M-CH ₂ CO ₂ CH ₃
335	M-CHCH(CO ₂ C ₂ H ₅) ₂ C ₂ H ₅	335	M-CHCH ₂ CO ₂ CH ₃ C ₂ H ₅
330		250	
290		218	
307		307	

* Ion radicalaire

Tableau II (suite)

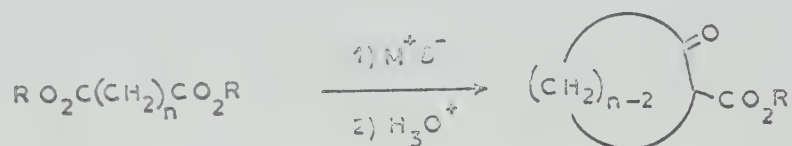
m/e	TRIESTER <u>3b</u>	m/e	DIESTER <u>4b</u>
201*		201	
170		170	
229	$\text{O}\equiv\text{C}-\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\underset{ }{\text{CH}}}-\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\underset{ }{\text{CH}}}(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$	143	$\text{O}\equiv\text{C}-\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\underset{ }{\text{CH}}}-\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\underset{ }{\text{CH}_2}}\text{CO}_2\text{CH}_3$
160*	$\left[\begin{array}{c} \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_2-\text{C} \\ \\ \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \right]^+$	73	$\left[\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3 \right]^+$
130		130	
91		91	

* Ion radicalaire

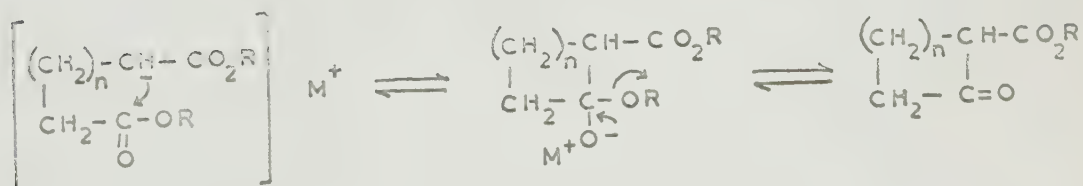
4 . Condensation de DIECKMANN du diester 4b

Cette réaction a été tentée sur le diester, malgré son faible rendement préparatif.

Rappelons que la condensation de DIECKMANN est une condensation dans laquelle un diester carboxylique est cyclisé en un β -céto-ester, sous l'influence d'une base (22). Le diester doit posséder un atome d'hydrogène en α d'une fonction, et les groupes carboxyliques doivent être éloignés de manière à former un cycle d'au moins quatre éléments.

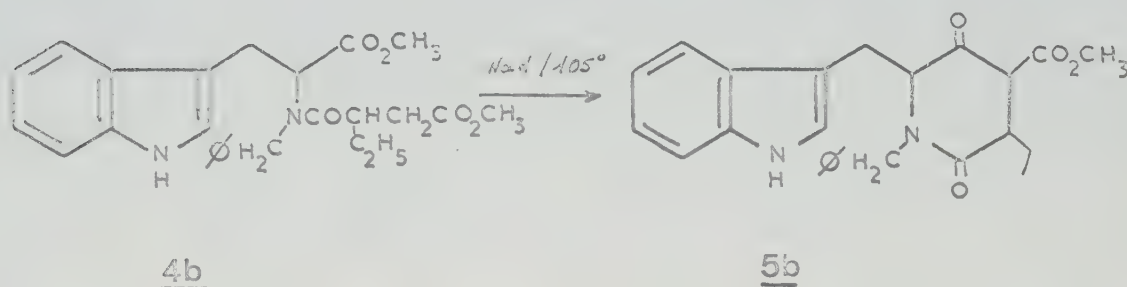


Le mécanisme met en jeu la formation d'un énolate intermédiaire (23).



La condensation de DIECKMANN des diesters de N-succinyl aminoacides a été étudiée par SHIOIRI et YAMADA (5 et 21). Ces auteurs ont essayé différentes bases, telles les combinaisons NaH-THF, NaH-DMSO, NaH-Toluène, NaH-dioxanne, LiH-dioxanne, tBuOK-DMSO. Les meilleurs rendements sont produits par le couple NaH-dioxanne, sous chauffage à reflux, dans les proportions de deux équivalents de substrat pour un équivalent de diester.

Nous avons choisi ces conditions pour effectuer la réaction sur le diester 4b.



Après extraction du milieu réactionnel, la pipéridinedione 5b est précipitée dans l'éther de pétrole et recristallisée dans le mélange benzène-hexane.

Ce produit donne avec une solution de chlorure ferrique une coloration violette intense et immédiate, qui laisse supposer l'existence du β céto-ester principalement sous forme énolique (24), structure confirmée par son spectre I.R. (figure 5). On y remarque en effet une absence totale d'absorption dans la région 1700-1750 cm^{-1} . Par contre le carbonyle absorbe à 1680 cm^{-1} , ce qui traduit une forte chélation, confirmée par la présence d'une double liaison ($\text{C}=\text{C}$ 1645, CH 970 cm^{-1}) (25). La bande amide reste inchangée à 1631 cm^{-1} .

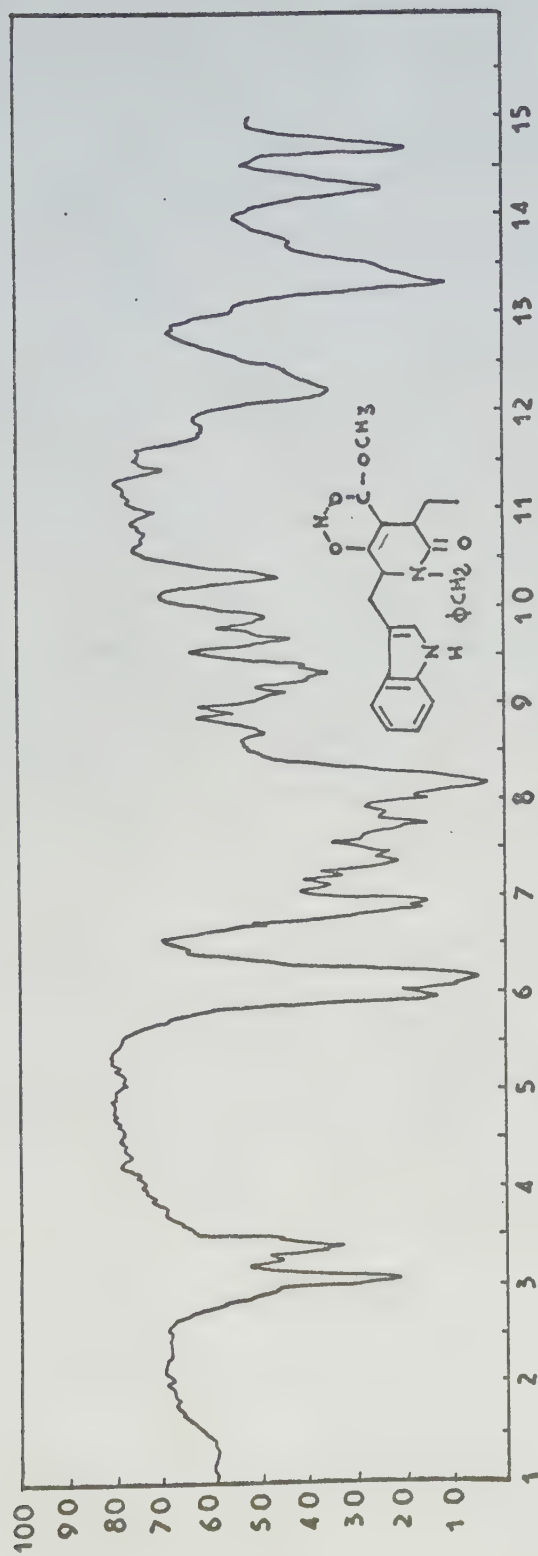


figure 5

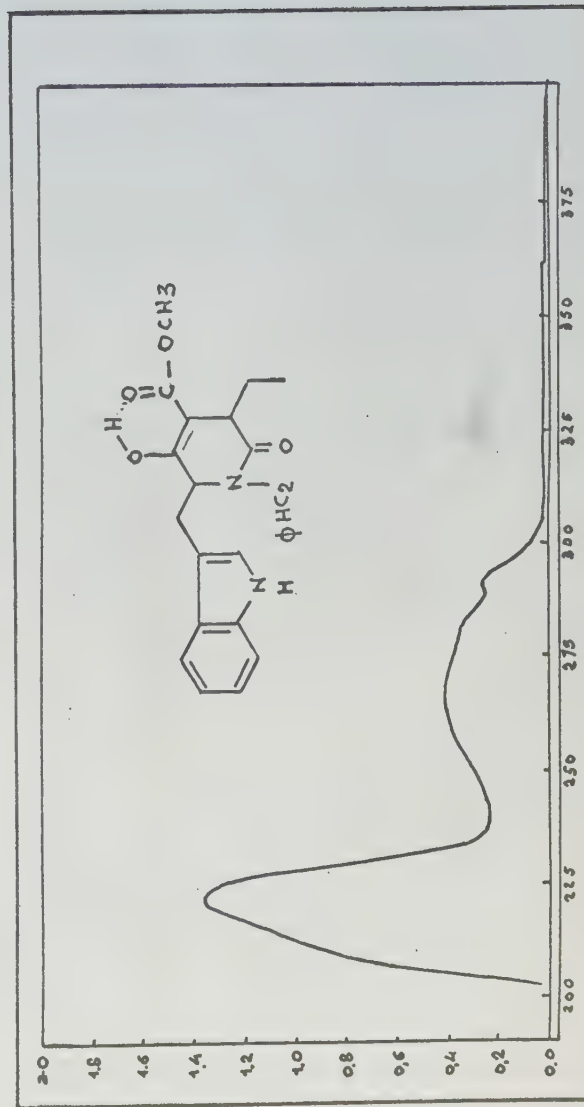
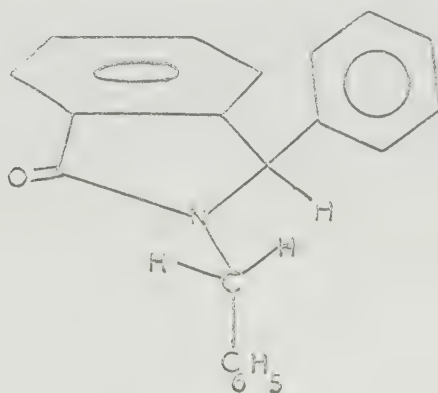


figure 6

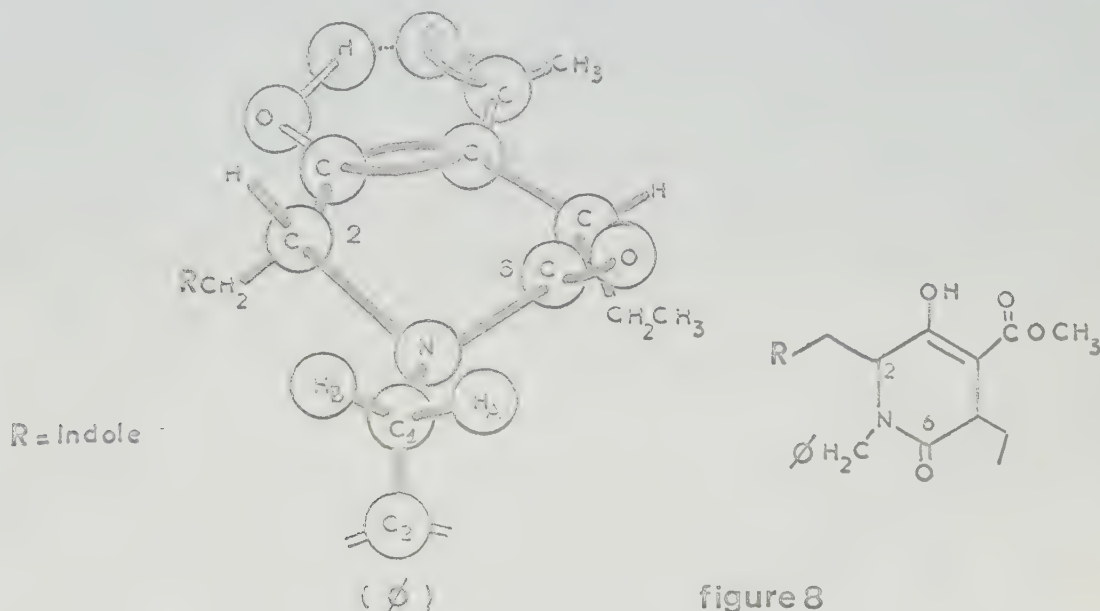
BRATOZ et collaborateurs (26) signalent l'absence, dans les spectres I.R. de β céto-esters cycliques, de vibrations dues à l'hydroxyle chélaté dans la région $3100-3300\text{cm}^{-1}$. Malheureusement l'absorption du NH indolique à 3280cm^{-1} ne permet pas de confirmer ce résultat.

La résonance magnétique nucléaire est une technique qui a été utilisée pour l'étude des équilibres céto-énols. Le proton de l'hydroxyle chélaté, très déblindé, est facilement reconnaissable. L'ampleur de ce déblindage est en relation avec la force de la liaison hydrogène (27). Dans le cas de la pipéridinedione 5b, ce proton apparaît sous forme d'un pic unique à $\delta=12$ p.p.m.; l'intégration correspond bien à la valeur d'un proton, le produit se présente donc essentiellement sous la forme énolique.

Un autre centre d'intérêt du spectre de R.M.N. est la résonance des protons géminés du méthylène benzylique. Ceux-ci donnent toujours un système AB ($\delta=3,66$ p.p.m. et $\delta=5,46$ p.p.m., $j=15\text{Hz}$). Un phénomène similaire a été observé dans un certain nombre de N-benzyl lactames (28 et 29) de type suivant :



La pipéridinediène 5b présente avec cette molécule une certaine analogie de structure. A cause de la forme éno-lique, le cycle à six éléments est presque plan. Quant à la différence inhabituelle entre les glissements chimiques des deux protons benzyliques H_A et H_B (1,8 p.p.m.) elle peut être expliquée en admettant que le plan de la liaison NC_1C_2 est pratiquement perpendiculaire au plan du cycle (figure 8). Cette position minimise la répulsion entre le noyau benzénique et les substituants en position 2 et 6 du cycle. En conséquence, l'un des protons (H_A) est fortement déblindé par l'effet d'anisotropie diamagnétique du carbonyle, tandis que l'autre proton (H_B) est déplacé vers les champs forts, certainement à cause du courant de cycle du noyau indolique.



Le spectre U.V.(figure 6) apporte aussi une confirmation de la structure éno-lique.

Outre l'absorption habituelle de l'indole à 220 nm ($\epsilon=39.000$) et à 280-300 nm ($\epsilon=7.400$), le spectre présente un maximum à 265 nm ($\epsilon=8.700$) attribuable à une transition électronique $\pi \rightarrow \pi^*$ (ou bande K) d'une forme éno-lique d'un β céto-ester (25 et 30). Cette absorption est légèrement

déplacée vers les grandes longueurs d'ondes, à cause de la présence du noyau indolique (2I). La transition $n \rightarrow \pi$ (ou bande R) qui traduirait la forme cétonique est complètement masquée par la grande intensité de la bande K.

Le spectre de masse, pris en haute résolution sur plaque photographique, montre des fragmentations intéressantes (figure 9).

Outre le pic de base (m/e 130) dû à la coupure classique des dérivés indoliques-3 substitués, nous notons la présence d'un ion important à m/e 144 provenant d'un transfert de méthylène sur cette partie de molécule.

D'autre part, la partie pipéridinique de la molécule se retrouve en un ion m/e 288 (fragment a'). L'ion moléculaire (a, m/e 418) et l'ion a' engendre des fragmentations secondaires par perte d'un radical méthoxy (a → b : m/e 387 et a' → b' : m/e 257). Une autre fragmentation importante conduit à la perte de CO₂ et d'un méthylène (a → c : 360 et a' → c' : 230).

DUFFIELD et DJERASSI (3I) ont étudié la fragmentation de diverses dihydrocarbéthoxypyridones et montré qu'une contraction de cycle, par perte de CO, était habituelle dans de telles molécules. Nous pouvons ainsi expliquer le fragment d (a' → d : 260). Ce fragment peut, soit par perte d'un carbométhoxy, engendrer l'ion radicalaire e m/e 201 (pic métastable à 175, $201^2/230=175,6$), soit par perte d'une molécule d'aldéhyde formique engendrer l'ion f (m/e 230) (*).

(*) Cette fragmentation reste une hypothèse même en haute résolution car l'ion m/e 230 peut aussi avoir la structure g, de même formule brute.

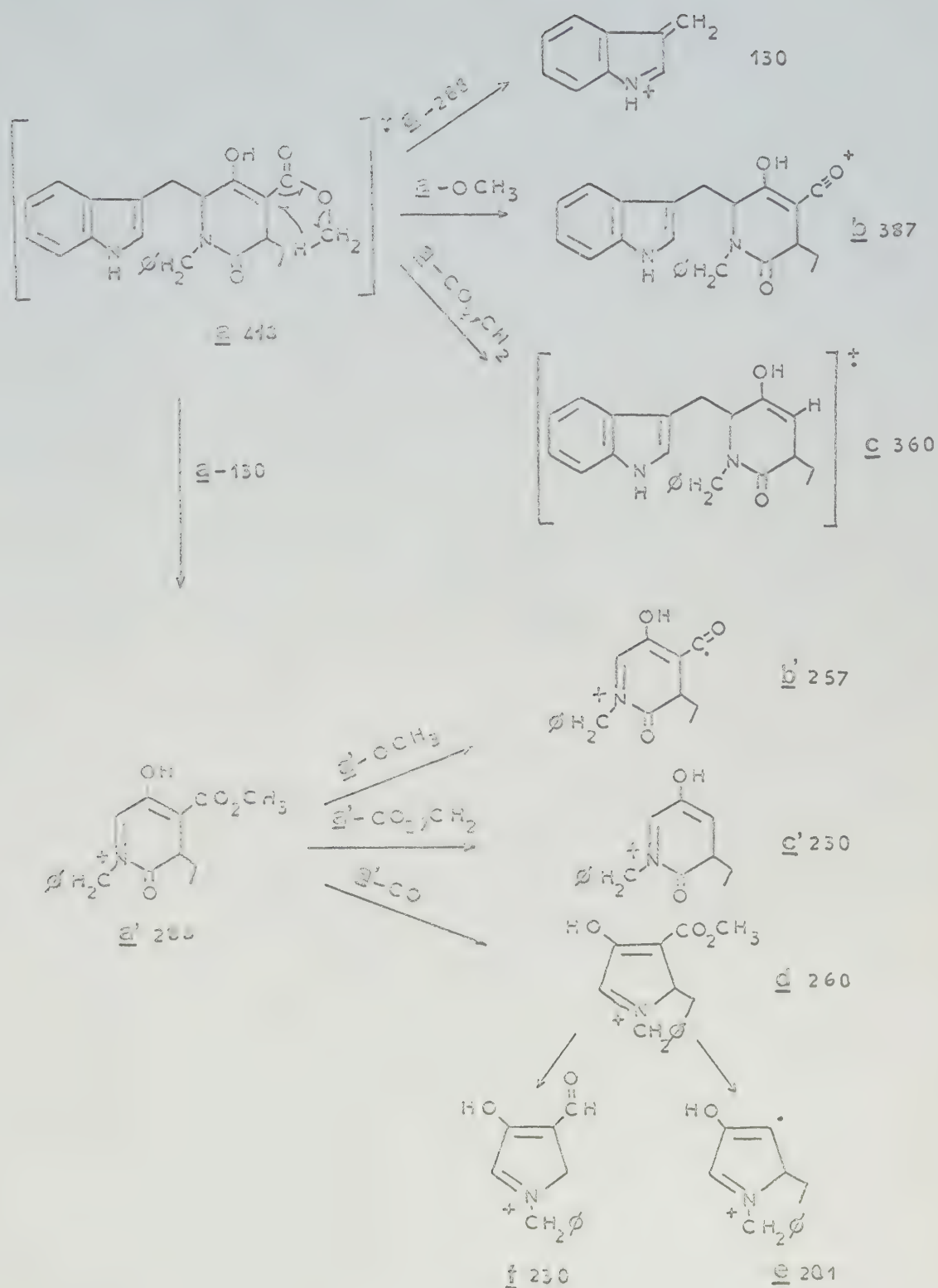
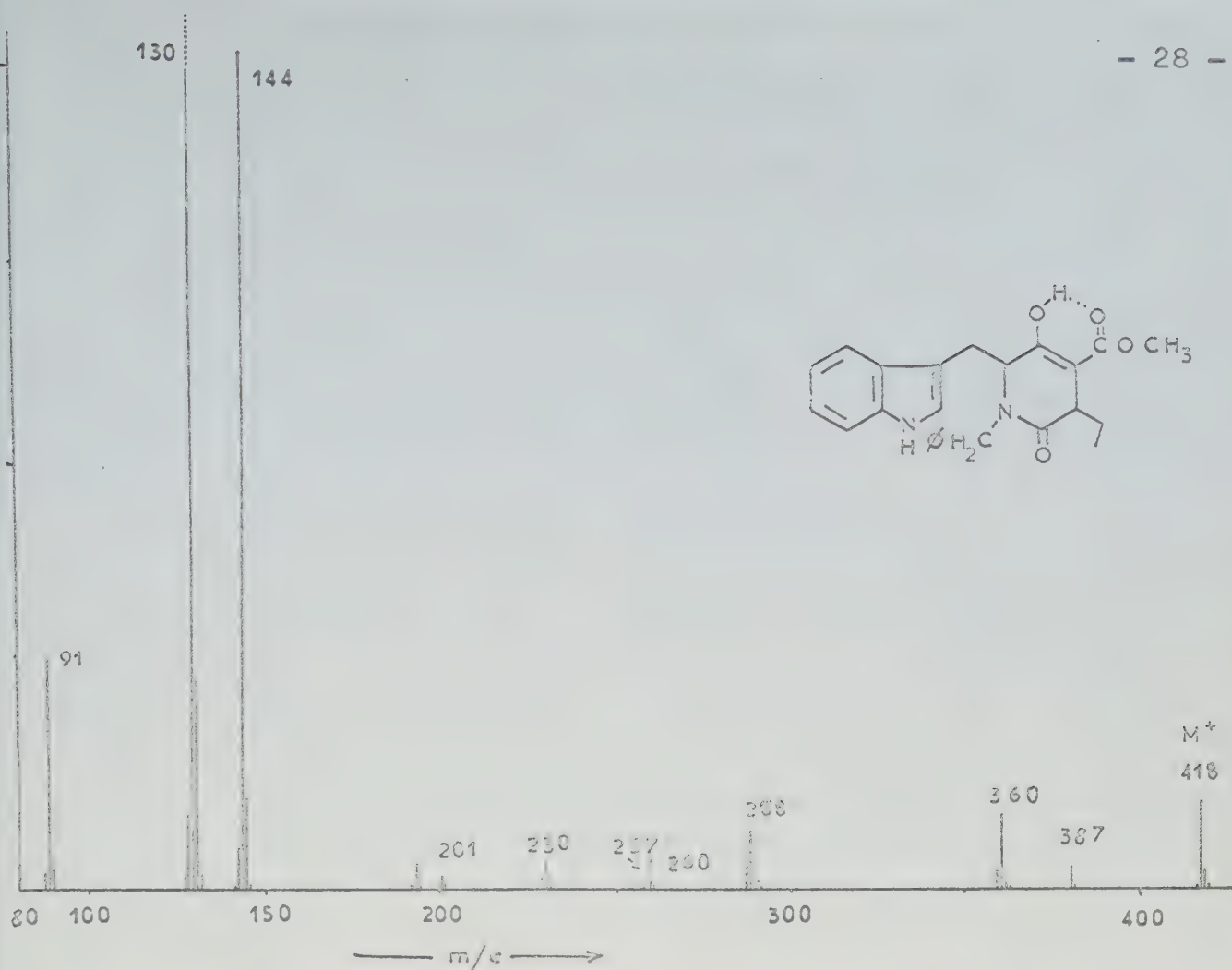
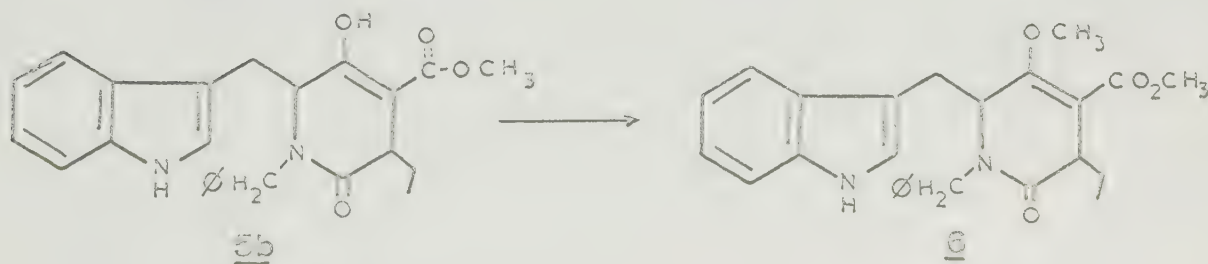


figure 9



Pour confirmer la structure de cette pipéridinedione, nous l'avons hydrolysée et traité l'acide correspondant par un excès de diazométhane, ce qui permet de O-méthyliser l'hydroxyle.



En spectrographie I.R. réapparaît à 1739cm^{-1} l'absorption de la fonction ester carboxylique, et en R.M.N. les protons du méthoxy se reconnaissent sous la forme d'un singulet à $\delta=3,76$ p.p.m. (figure 10).

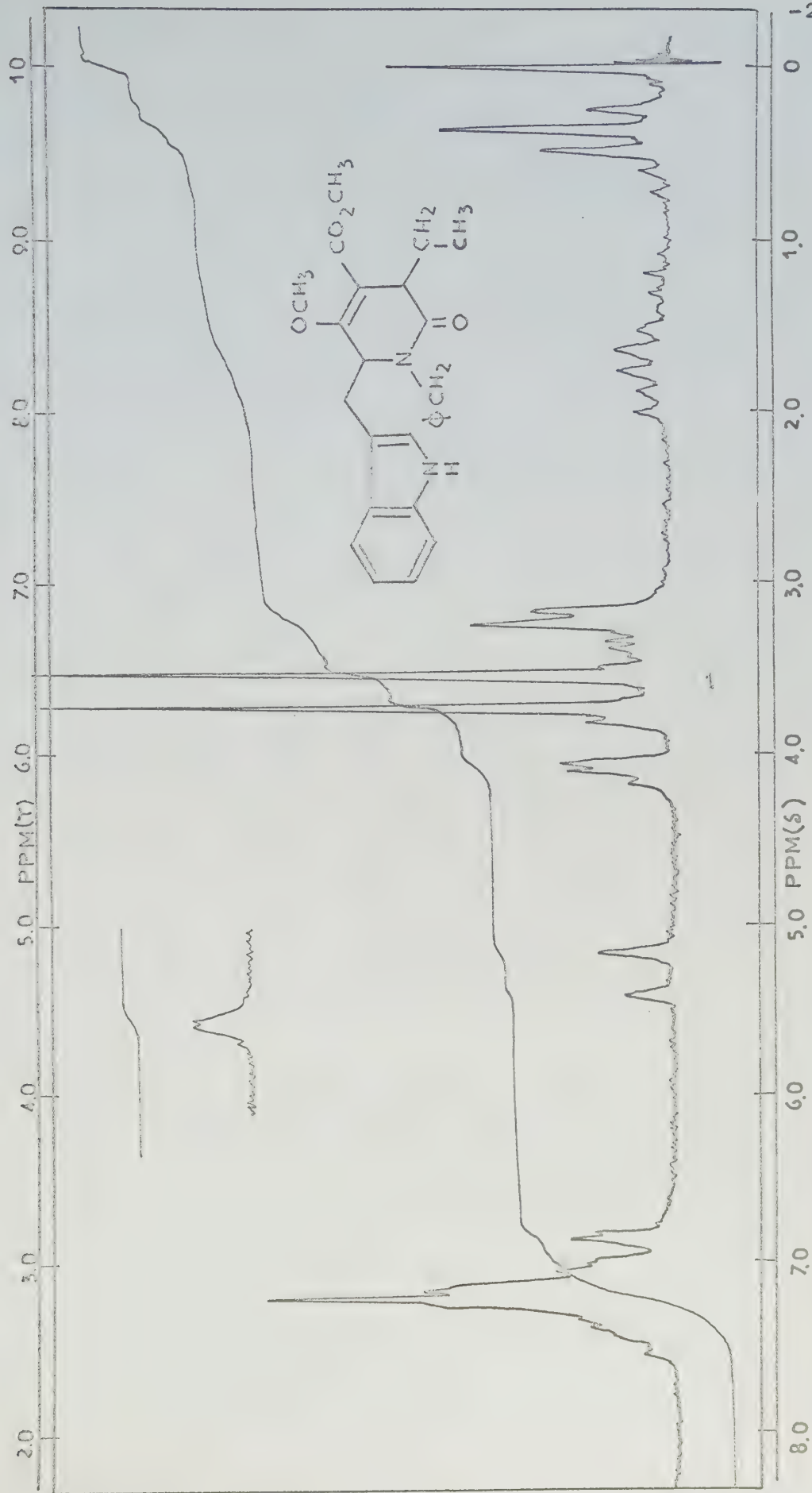
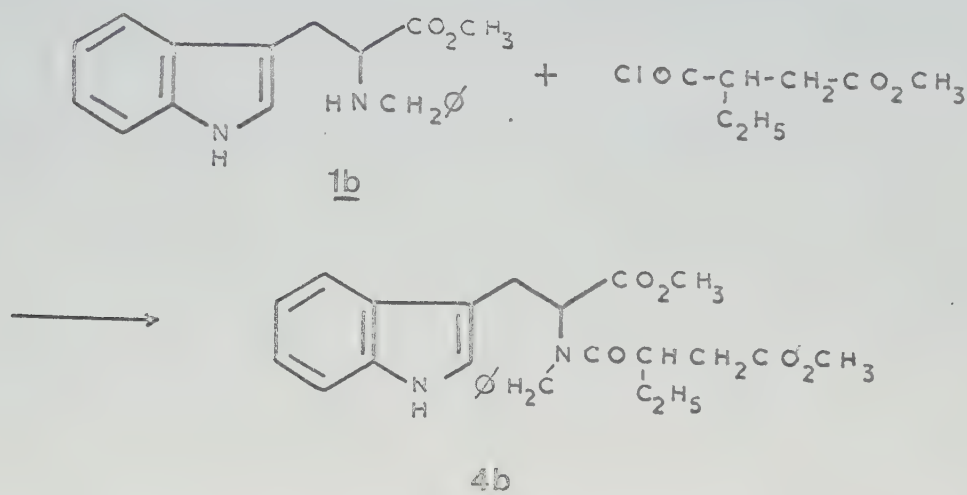


figure 10

En conclusion, la suite de réactions décrites dans ce chapitre permet bien d'aboutir à la pipéridinedione désirée, mais le rendement global des réactions est faible, à cause du passage tirester 3b → diester 4b.

Aussi, avons nous envisagé la préparation du diester 4b par une synthèse directe, c'est à dire par la condensation entre l'ester méthylique du N-benzyl tryptophane et le chloroformyl-3 valérate de méthyle :

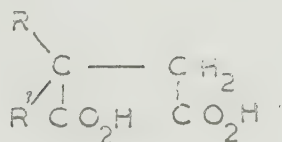


Dans la troisième partie de ce travail nous décrivons différentes recherches sur la préparation de ce chlorure d'acide.

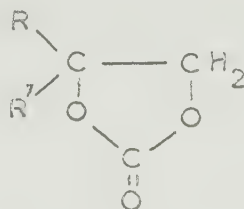
CHAPITRE III

SYNTHESE DU CHLOROFORMYL-3 VALERATE DE METHYLE

La synthèse de monoesters succiniques dissymétriquement substitués a toujours posé de nombreux problèmes. Il est bien connu que l'ouverture par le méthanol de l'anhydride succinique conduit aisément au monoester (32). Mais dans le cas de dérivés dissymétriquement substitués(I), LE MOAL, SALMON-LEGAGNEUR et collaborateurs ont montré que l'ouverture par le méthanol des anhydrides correspondants (II) conduit à un seul ester-acide, mélangé avec le diester, dans des proportions qui dépendent des substituants R et R' (33 et 34). La proportion de diester devient même prépondérante lorsque l'anhydride est monosubstitué (R'=H).

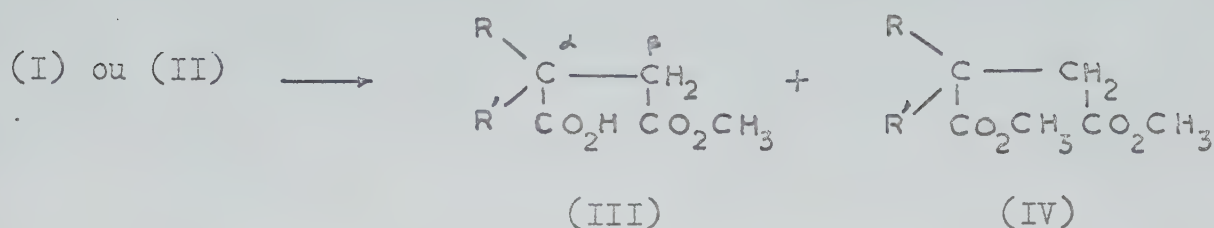


(I)

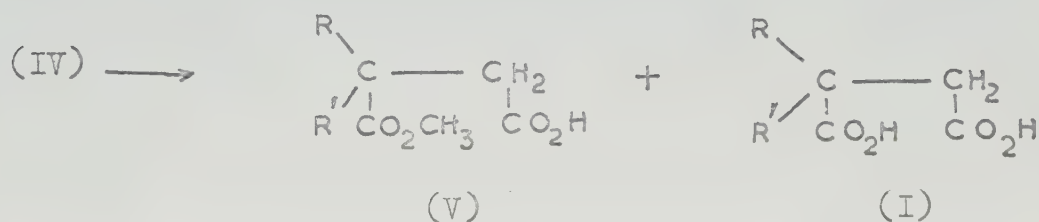


(II)

En présence de H_2SO_4 concentré, l'action de méthanol sur le diacide conduit surtout à l' α -acide β -ester (III) mélangé avec du diester (IV) (34).



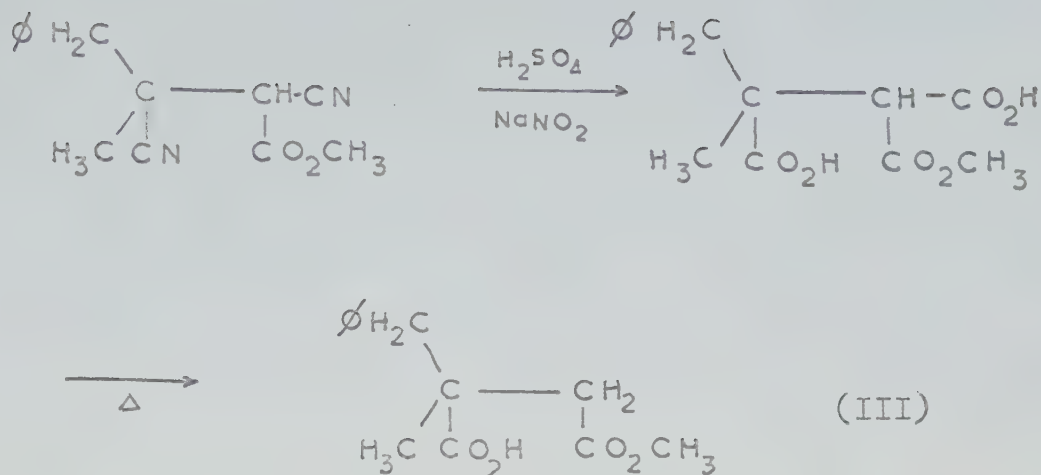
Ces auteurs ont montré que par contre la saponification ménagée du diester (IV) conduit à l' α -ester β -acide (V), parfois accompagné de diacide, en particulier pour les dérivés monosubstitués ($\text{R}'=\text{H}$) (35).



Ainsi, ces réactions ne permettent pas d'obtenir un monoester pur et de structure déterminée, aussi différentes synthèses univoques ont-elles été envisagées.

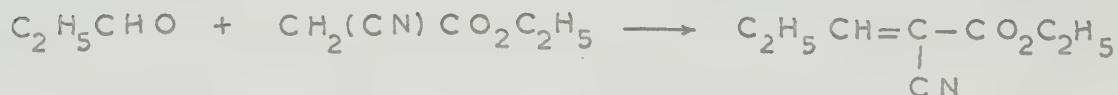
Première méthode

La première méthode utilisée reprend la synthèse de LE MOAL et collaborateurs (35) de l'ester-acide (III) avec $\text{R}=\text{CH}_2\phi$ et $\text{R}'=\text{CH}_3$.

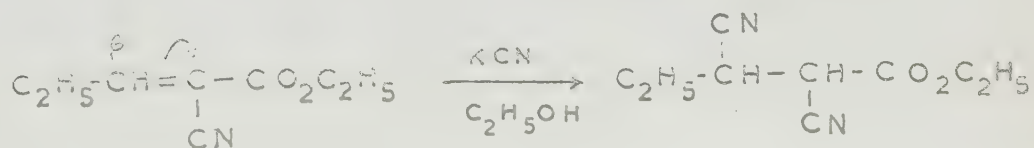


L'obtention du dinitrile-ester de départ est une application des synthèses de PERKIN, CLAISEN et KNOEVENAGEL.

Dans notre cas, l'aldéhyde propionique est d'abord condensé avec le cyanoacétate d'éthyle.



L' α -cyanoester est alors traité par le cyanure de potassium, le groupe nitrile se fixant sur le carbone β .



SMITH et HORWITZ (36) préparent ce dinitrile en une seule étape sans isoler l'ester éthylénique intermédiaire. Cependant, la distillation de l'ester éthylénique, si elle allonge la façon d'opérer, conduit à de meilleurs rendements(37).

Les données spectrales confirment la structure du dinitrile (voir partie expérimentale).

L'hydrolyse acide a été tentée de deux façons:

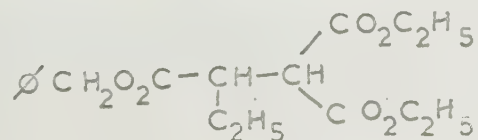
- en suivant le mode opératoire décrit par LE MOAL, c'est à dire en solubilisant le dinitrile dans H_2SO_4 à 85% et en traitant la solution obtenue par $NaNO_2$ à $0^\circ C$.

- en utilisant la méthode classique de BOUVEAULT(38). c'est à dire en chauffant la solution du dinitrile dans H_2SO_4 au bain-marie, puis en ajoutant goutte à goutte, à froid, une solution de $NaNO_2$ à la solution précédente.

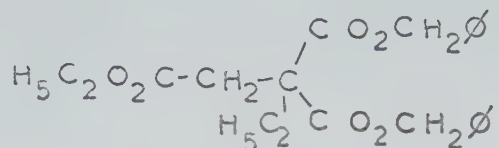
Dans les deux cas, le produit de la réaction est extrait à l'éther, la solution étherée lavée au bicarbonate de sodium et cette dernière solution acidifiée. Mais l'extraction à l'éther de la solution acide ne permet d'isoler qu'une partie de l'ester-diacide, celui-ci se révélant partiellement soluble dans l'eau. Aussi une telle méthode, efficace pour la préparation de dérivés succiniques de poids moléculaires plus élevés, ne permet pas ici d'obtenir des rendements suffisants. Nous nous heurtons à des problèmes d'extractions du milieu réactionnel qui minimisent trop le rendement de préparation d'un produit qui est un produit de base de cette synthèse.

Deuxième méthode

Pour synthétiser le chlorure d'éthyl-2 diéthoxycarbo-
nyl-3,3 propionyle (p.17) nous avons utilisé l'intermédiaire
suivant : $\text{CO-C}_2\text{H}_5$

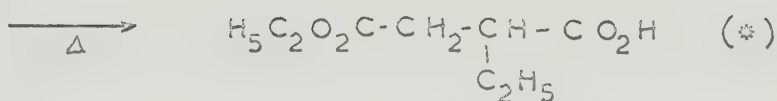
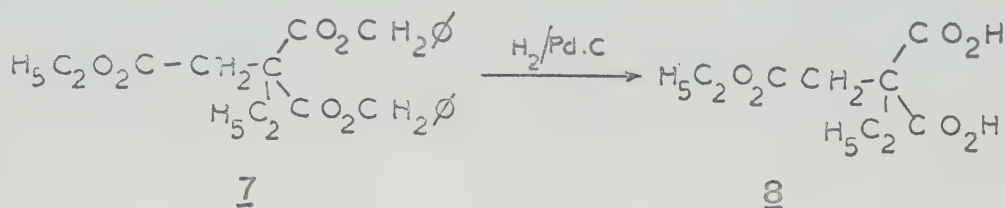


Différentes tentatives d'hydrolyses (acides ou basiques) des deux fonctions carbéthoxy, sans toucher l'ester benzylique, ayant échouées, nous avons envisagé la construction de la molécule suivante :



7

L'hydrogénation catalytique devant conduire au diacide, qui par décarboxylation donnerait l'ester-acide désiré (III).



(III)

Le triester 7 a été préparé par condensation du bromoacétate d'éthyle avec l'éthyle malonate de dibenzyle :

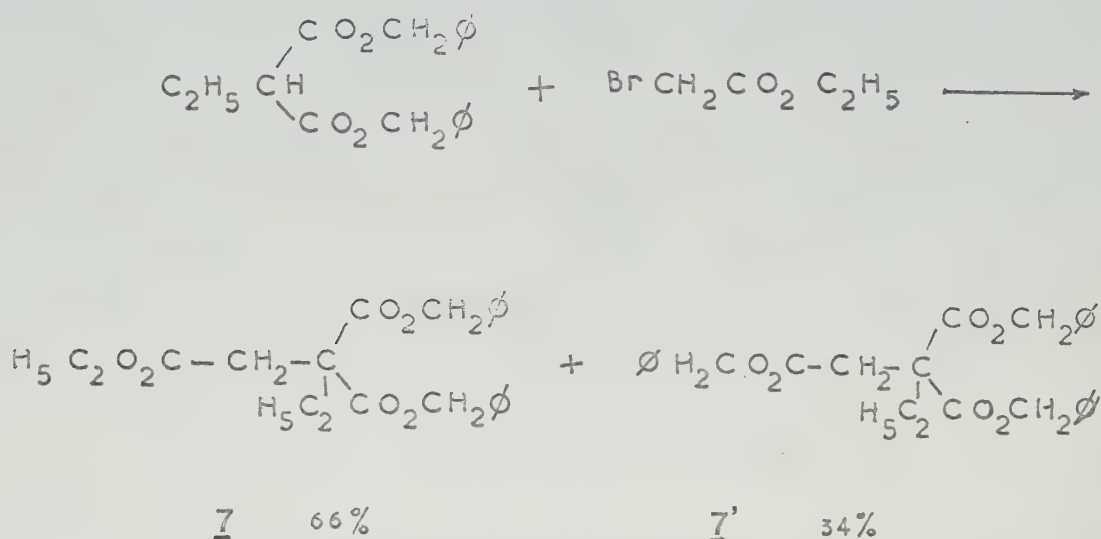
- dans un premier temps, l'éthyle malonate de dibenzyle est obtenu par chauffage dans l'alcool benzylique

(*) Dans cette suite de réactions le groupe ester est un carbéthoxy. Comme la nature du radical de l'ester est indifférente pour la synthèse ultérieure de DIECKMANN, pour simplifier la numérotation nous avons utilisé le même chiffre (III) que dans le cas de l'ester méthylique.

de l'éthyle malonate d'éthyle (39) (*). Le produit est distillé sous vide, et une chromatographie en phase vapeur en contrôle son degré de pureté.

- dans un deuxième temps, ce produit est condensé avec du bromoacétate d'éthyle. Le mode opératoire suivi est celui d'une synthèse malonique classique.

Le spectre de R.M.N. (figure 11) est en accord avec la structure recherchée. Mais si les signaux correspondent bien à la formule supposée, l'intégration de leurs aires n'est pas en accord avec la formule brute : elle laisse supposer en outre la présence d'un triester benzylique, produit de transestérification du carbéthoxy en ester benzylique.



(*) L'éthyle malonate de dibenzyle peut être préparé en une seule étape, à partir du malonate d'éthyle (40).

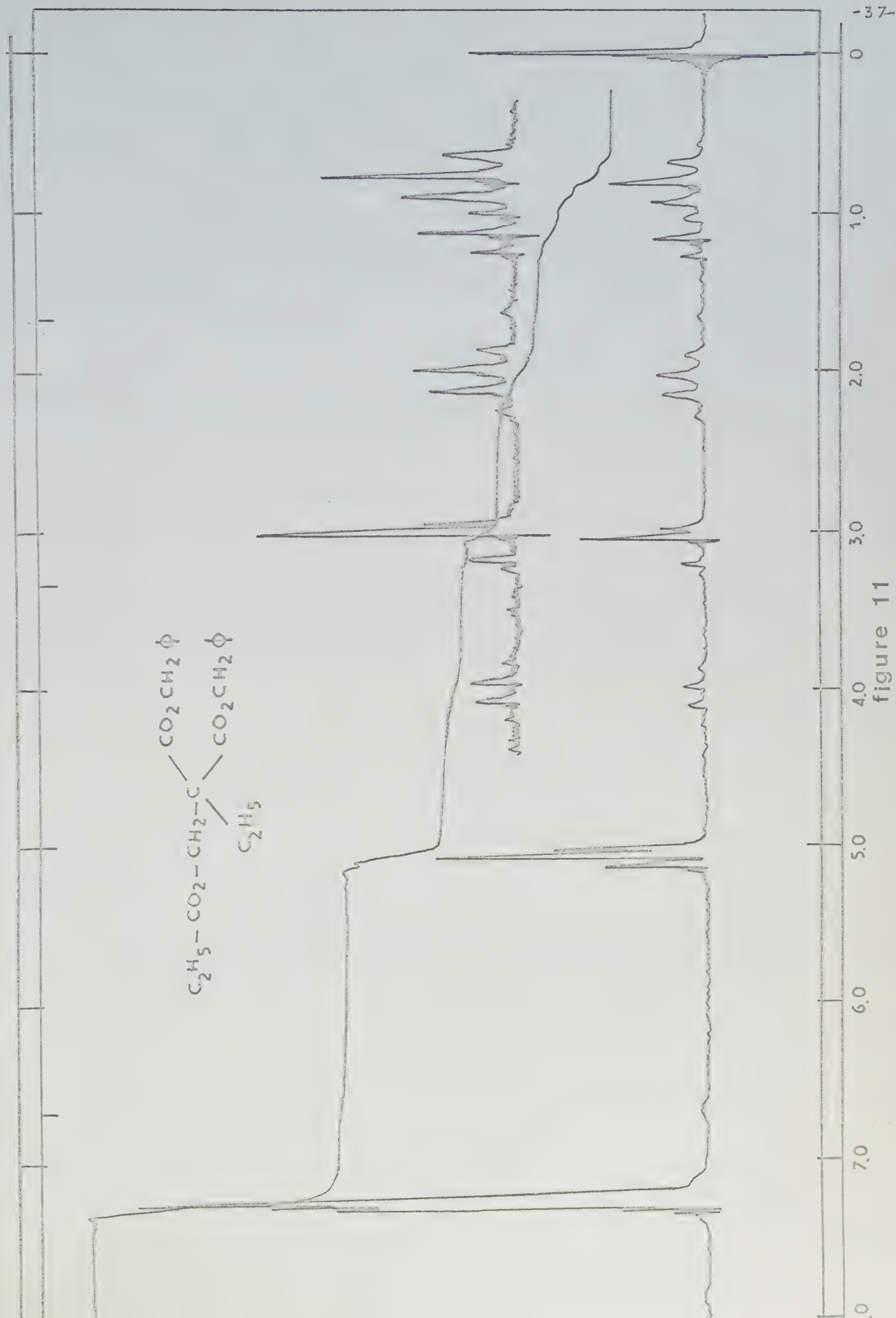
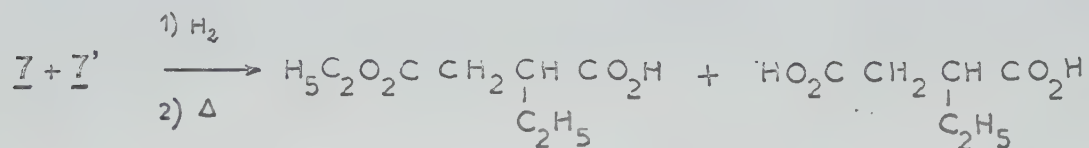


figure 11

Le spectre de masse confirme cette hypothèse. Il révèle en effet deux pics moléculaires à m/e 398 (7) et m/e 460 (7'), dans le rapport 3/2.

Ce mélange n'est pas séparable par chromatographie, aussi est-il soumis directement à l'hydrogénolyse. Le mélange d'ester-diacide et de triacide obtenu est décarboxylé par chauffage.

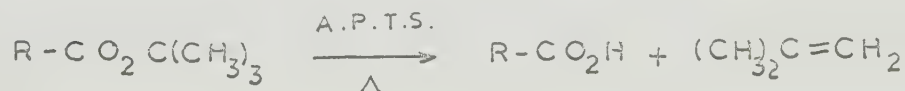


(III)

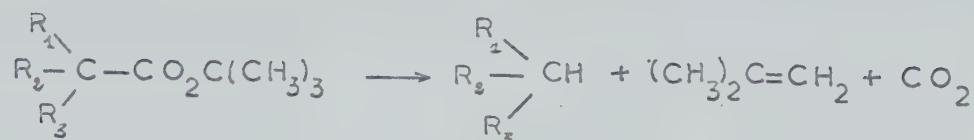
Mais à ce stade nous nous heurtons à nouveau aux problèmes de séparation de l'hémiester succinique (III), à cause de sa solubilité partielle en milieu alcalin.

Troisième méthode

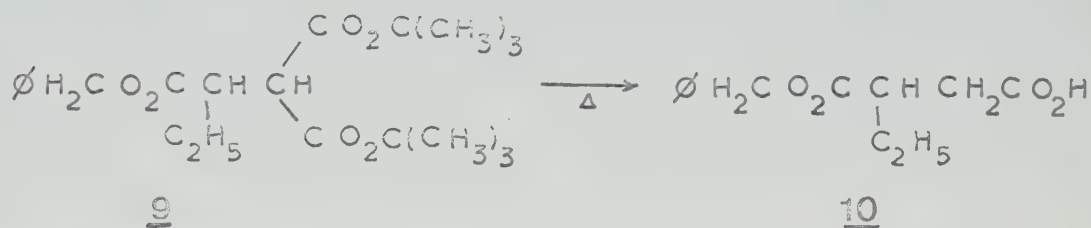
Il est bien connu que par chauffage en présence de traces d'acides les esters tert-butyliques s'hydrolysent.



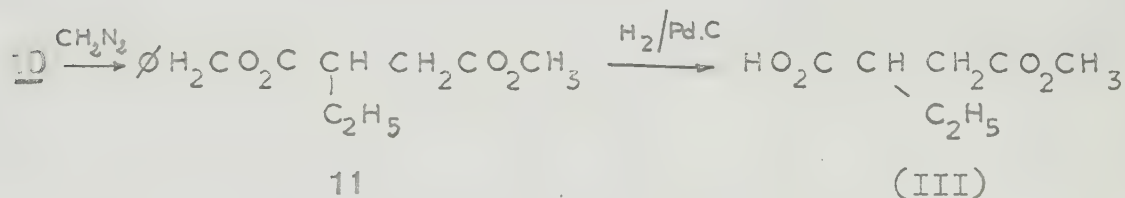
L'hydrolyse est accompagnée d'une décarboxylation, dans le cas d'une fonction tertiaire (41).



Cette propriété peut être mise à profit pour préparer l'acide benzyloxycarbonyl-3 valérique 10 à partir du triester 9.



Une estérification par le diazométhane suivie d'une hydrogénéolyse de 10 devant conduire à l'ester-acide (III).



Le malonate de ditert-butyle est préparé par action d'alcool tert-butylque sur le dichlorure de malonyle, en présence de diméthylaniline (42).

Le sel de sodium correspondant est ensuite condensé avec l' α -bromobutyrate de benzyle ; le triester 9 est purifié par distillation sous vide.

Le chauffage à 190°C, en présence de plaque poreuse, de 9 entraîne un fort dégagement de gaz carbonique.

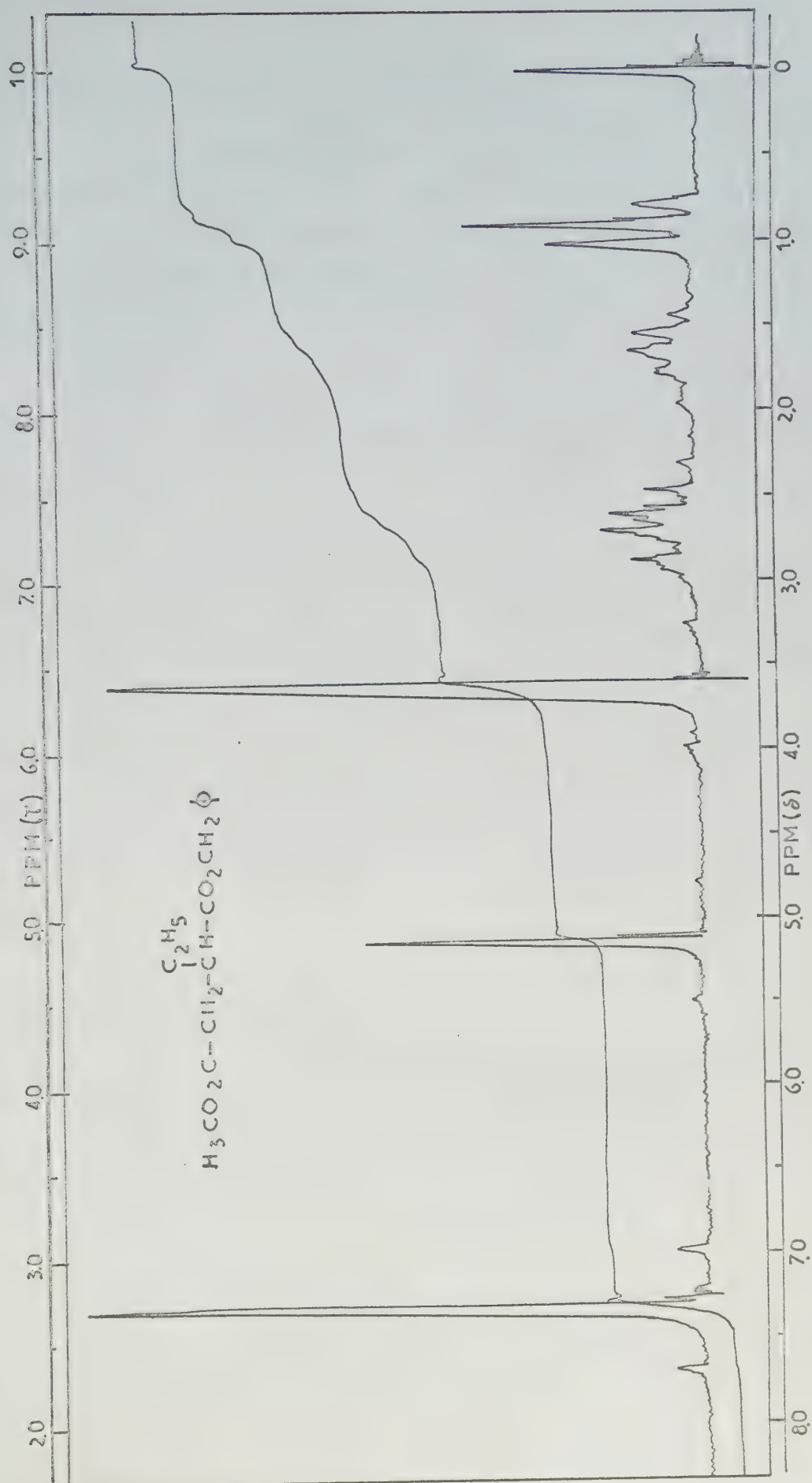


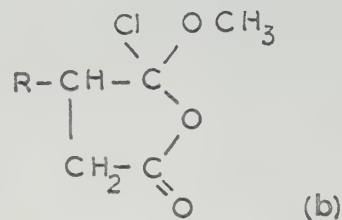
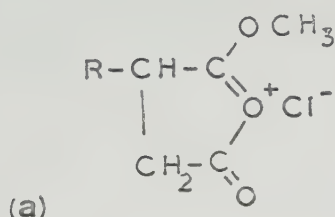
figure 13

PREPARATION DU CHLOROFORMYL-3 VALERATE DE METHYLE

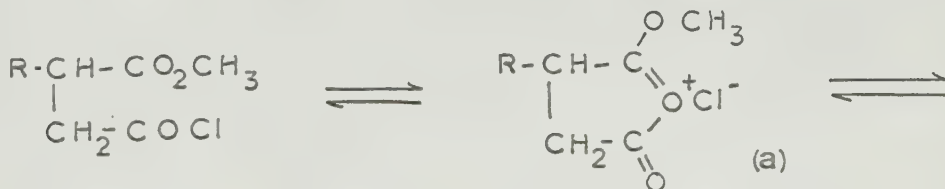
Différents auteurs (43 à 45) ont montré que la préparation de chlorures d'hémiesters d'acides succiniques, glutariques ou phtaliques dissymétriquement substitués peut conduire à des réarrangements :



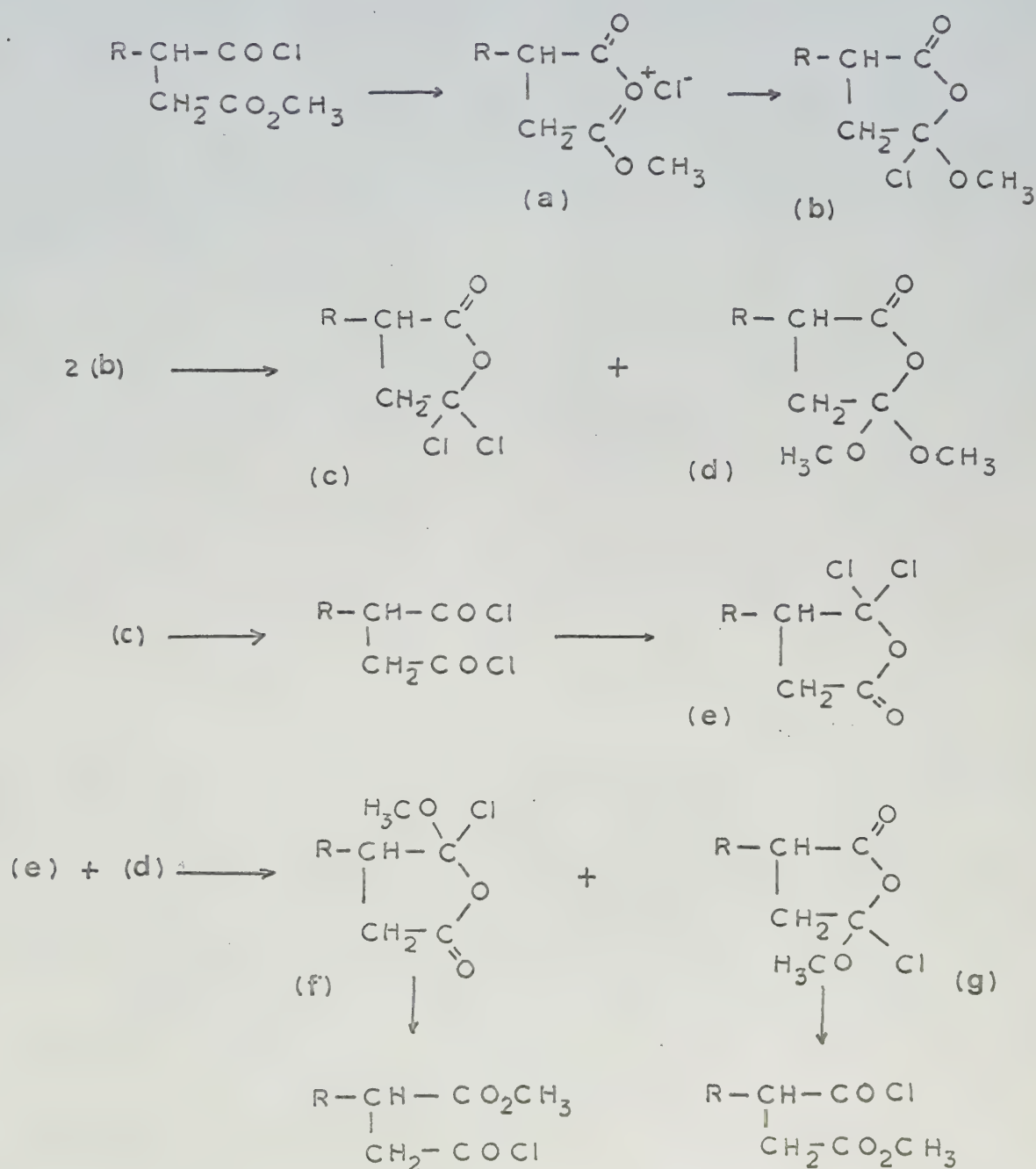
Le mécanisme d'une telle réaction a beaucoup été discuté. CHASE et HEY (46) proposent un processus faisant intervenir soit un anhydride, soit un chlorure d'oxonium (a), soit une méthoxychlorolactone (b).



Dans le cas d'un sel d'oxonium, nous aurions une migration du méthoxy :



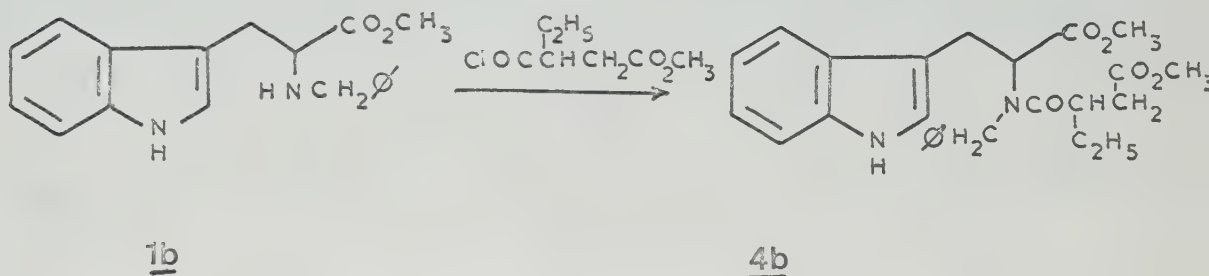
HANCKOCK et LINSTEAD (47) préfèrent faire intervenir la migration de l'halogène de la méthoxychlorolactone, migration qui semble plus plausible que celle d'un méthoxy. Pour cela, ils décomposent le processus précédent en plusieurs étapes :



En tout cas STÅLLBERG-STENHAGEN (48) a montré qu'il était possible d'éviter un tel réarrangement, en utilisant comme agent chlorant le chlorure d'oxalyde, ou le chlorure de thionyle très pur et à condition de ne pas dépasser 30°C.

Nous avons traité l'acide-ester (III) à 35°C par un excès de chlorure d'oxalyde pendant trois heures, l'excès de chlorure d'oxalyde étant ensuite évaporé sous vide à 40°C.

Un moyen simple pour confirmer la structure de ce chlorure d'acide a été de le condenser avec l'ester méthylique du N-benzyl tryptophane, puisque nous possédons le diester 4b comme référence.

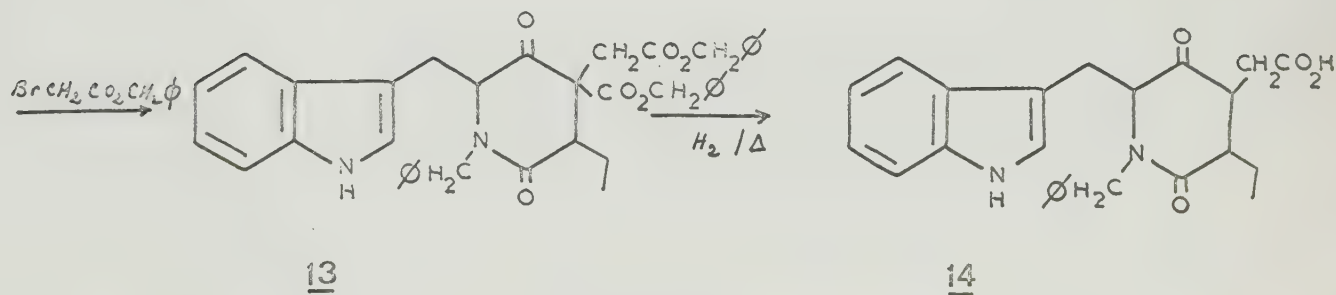
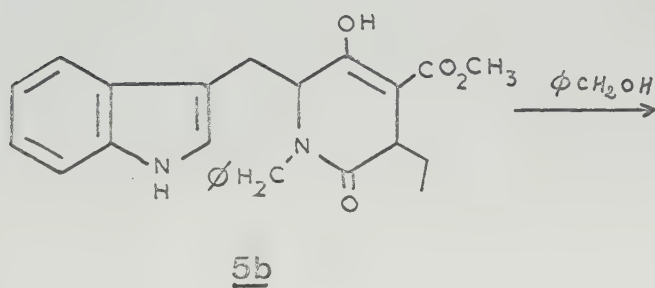


Nous avons obtenu en effet un produit qui cristallise et dont l'analyse spectrale révèle l'identité avec le diester 4b.

Cette méthode qui utilise les esters tert-butylques permet donc de préparer l'acide méthoxycarbonyl-3 valérique tout en évitant une extraction du milieu réactionnel, extraction qui compromettrait le rendement de la réaction. Cependant le rendement global de cette synthèse n'est pas excellent (30%) à cause de la formation lors du chauffage à 190°C du triester 9 de produits secondaires, surtout d'anhydride éthylsuccinique.

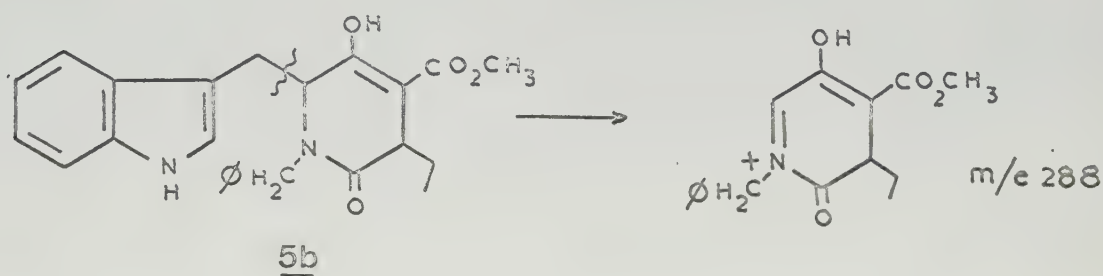
CHAPITRE IV

Malgré la faible de quantité de pipéridinedione 5b obtenue, nous avons, parallèlement à nos recherches sur les moyens d'améliorer sa préparation, entrepris de poursuivre la synthèse en suivant la voie décrite par les auteurs japonais (se reporter au tableau I p.3). Les réactions ont principalement été suivies par spectrométrie de masse et ont donné la certitude d'avoir atteint l'acide pipéridinique 14.

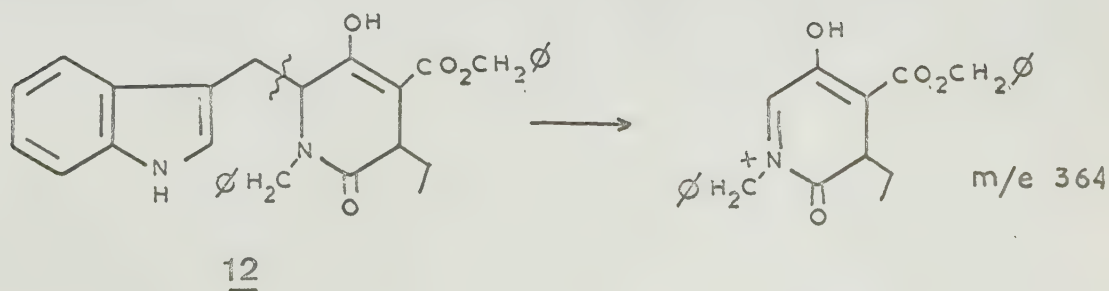


Transestérification de la pipéridinedione 5b

Le chauffage à 170°C de 5b dans l'alcool benzylique, sous atmosphère d'azote, permet de préparer la pipéridinedione 12, obtenue sous forme d'huile malgré des chromatographies successives. Le test positif au chlorure ferrique et en I.R. la présence d'un noyau aromatique supplémentaire (absorption à 740cm^{-1} beaucoup plus importante) indiquent la présence de la structure de 12. Le spectre de masse, très voisin de celui de 5b, présente un pic moléculaire à m/e 494 en accord avec la formule brute ; d'autre part nous trouvons les ions correspondants à la perte du reste benzyloxycarbone (M-CH₂φ : 403 ; M-OCH₂φ : 387 ; M-CO₂CH₂φ : 359). De plus le spectre de masse de la pipéridinedione 5b montre un ion important à m/e 288 dû à la coupure de la molécule au niveau du cycle pipéridinique :



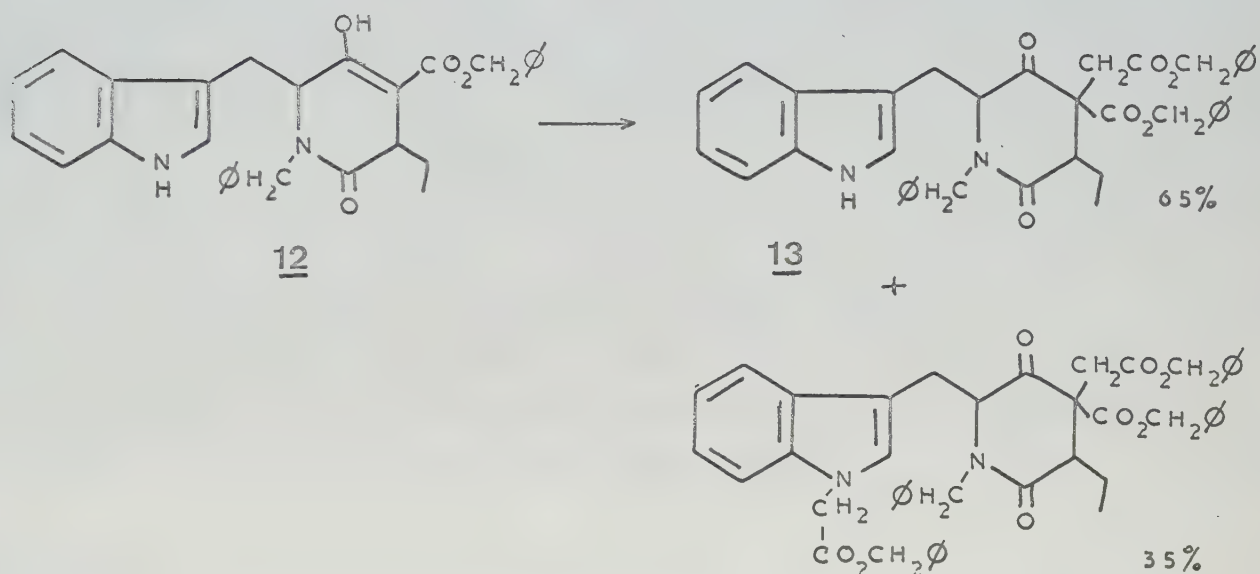
Nous retrouvons ici un ion correspondant à la même coupure, avec la différence de masse due à la transestérification benzylique:



Alkylation de la pipéridinedione I2

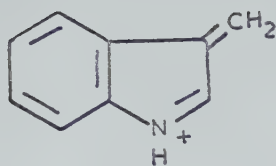
Le traitement de I2 par le bromoacétate de benzyle, en présence de carbonate de potassium, conduit encore à une huile non cristallisable (*).

Le spectre de masse est en accord avec la structure proposée I3 mais montre la présence d'un produit secondaire ($M^+ = 790$) de masse plus élevée. Cet artéfact résulte de l'alkylation du NH indolique par le bromoacétate de benzyle.

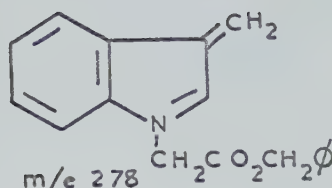


A l'appui de cette interprétation on trouve, outre le pic de base m/e 130, un pic m/e 278 attribuable à la même fragmentation, à partir du produit secondaire :

(*) Dans ce cas SHIOIRI et YAMADA obtiennent aussi une huile. Ces auteurs ont pensé être en présence d'un mélange de diastéréoisomères dû à la création d'un nouveau centre d'asymétrie dans la molécule ; et ont réussi à séparer un des deux épimères par cristallisation au bout de plusieurs mois.

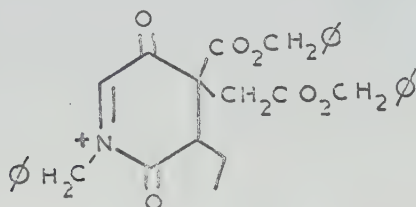


m/e 130



m/e 278

La partie pipéridinique de la molécule est présente avec l'ion m/e 512 :

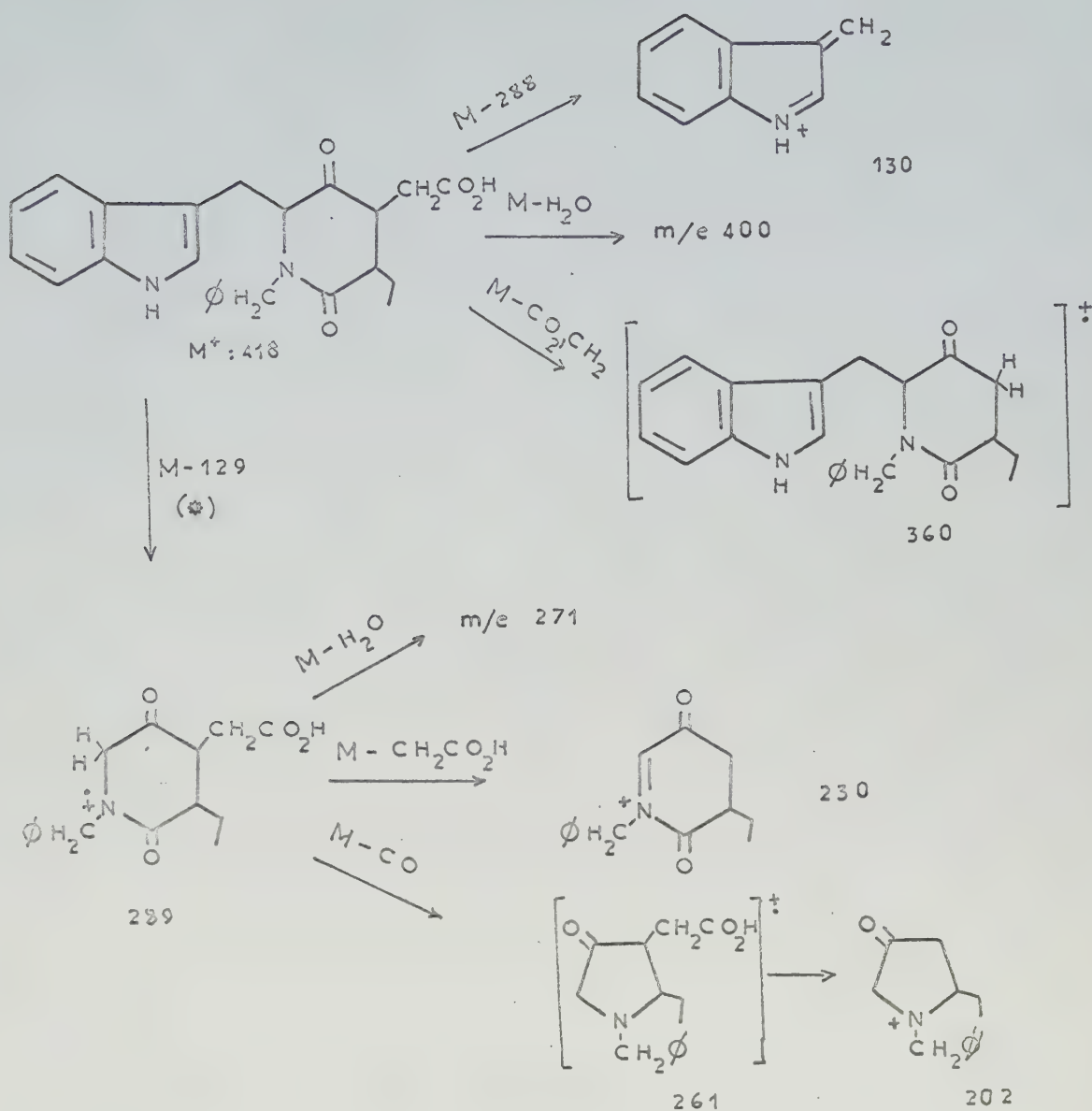


Enfin, dans le spectre de R.M.N., nous pouvons attribuer les deux singulets à $\delta=5,07$ p.p.m. et $\delta=5,16$ p.p.m. aux méthylènes des esters benzyliques, ainsi qu'un singulet ($\delta=4,32$ p.p.m.) dû au méthylène $\underline{\text{CH}_2}\text{CO}_2\text{CH}_2\phi$.

Débenzylation et décarboxylation de I3

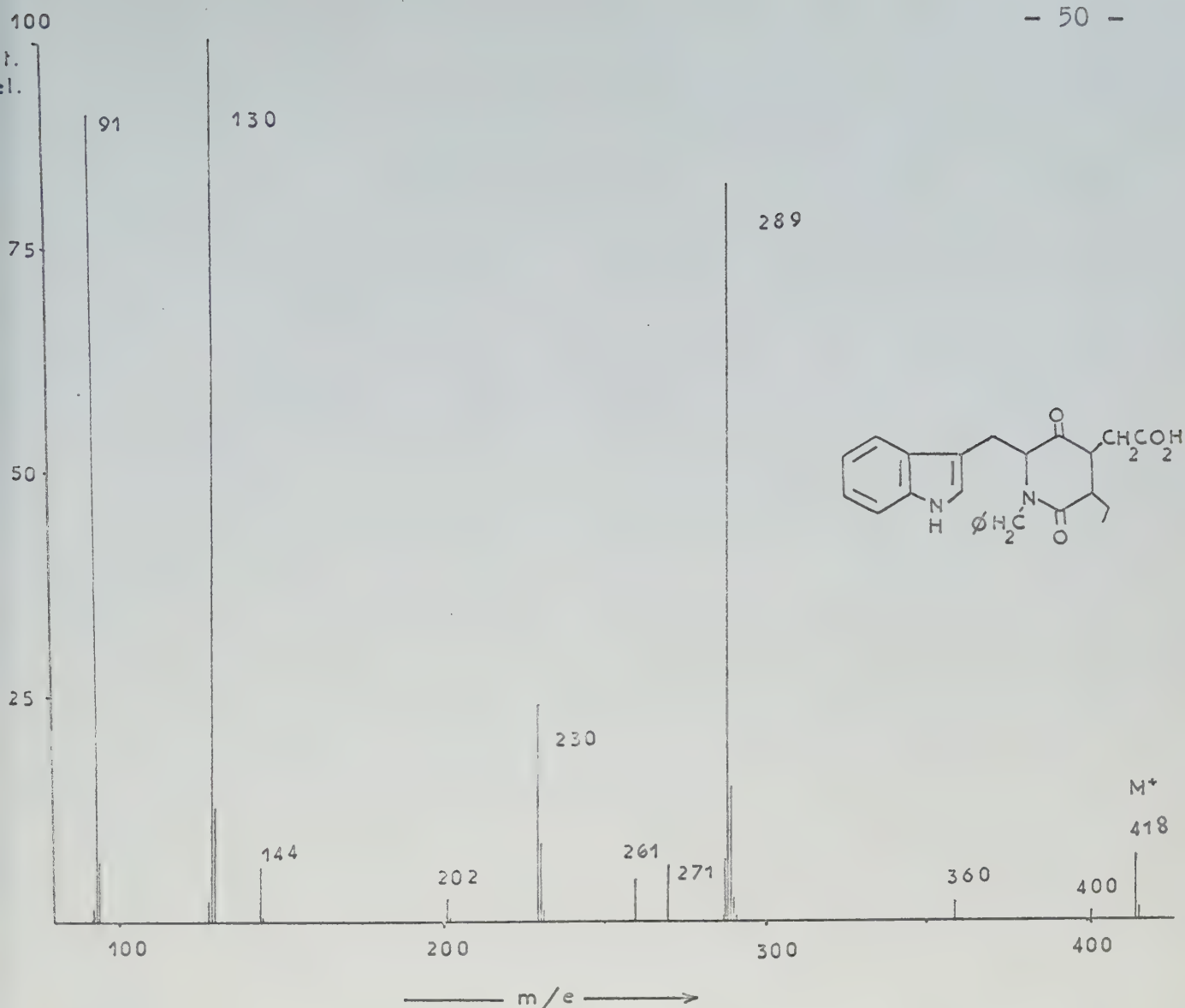
Le mélange précédent, que nous n'avons pu séparé, est hydrogénolysé à 40°C . Le chauffage provoque en outre la décarboxylation du diacide qui se forme et on obtient directement l'acide pipéridinique I4.

Cette fois aussi la spectrométrie de masse nous permet de vérifier la structure. Les principales fragmentations, représentées dans la figure I4, montrent une grande analogie avec la pipéridinedione 5b de départ.



Le produit secondaire se reconnaît par l'existence d'un ion moléculaire m/e 432 ($M+CH_3$) et d'un ion m/e 144 ($I30+I4$).

(*) Nous avons remarqué que dans toutes les pipéridinediones (5b, I2, I3, I4) cette fragmentation pouvait s'accompagner ou non de la migration d'un hydrogène, suivant les conditions de prise du spectre. Dans ce cas, nous obtenons principalement l'ion radicalaire m/e 289 par gain d'un hydrogène.



En conclusion, malgré des difficultés de purification, ce qui nous a obligé à travailler sur des produits impurs, nous avons pu vérifier la valeur de la voie choisie en synthétisant l'acide pipéridinique 14.

C O N C L U S I O N

L'indolye pipéridinedione 5b, que nous avons préparée, est la clef de voute de cette synthèse. En effet, à partir de ce produit nous avons montré qu'il est possible de poursuivre la synthèse en suivant exactement les réactions décrites par SHIOIRI et YAMADA.

D'autre part, la synthèse de la pipéridinedione 5b peut être abordée de différentes façons. Toutefois, les quantités de produits obtenues restent encore faibles à cause de la difficulté de préparation du diester 4b.

Dans toute synthèse comportant de nombreuses étapes, il est préférable d'élaborer une synthèse convergente, c'est à dire de préparer séparément des composants moléculaires, pour les assembler à un stade avancé. En ce sens la synthèse du diester 4b par condensation de l'ester tryptophanique avec le chlorure de l'acide carbométhoxy-3 valérique représente la meilleure façon d'opérer. Mais la préparation du chlorure d'acide est délicate et certainement perfectible ; des études ultérieures doivent confirmer cette nouvelle voie de synthèse.

B I B L I O G R A P H I E

- (I) Revue générale sur les alcaloïdes indoliques: R.H.E MANSKE
Vol. II p.369 (1952); Vol. III p. I (1960); Vol. VII p.203
(1965); Vol. XI p. I (1968) Academic press, London.
- (2) U. RENNER, *Experientia*, 1959, 15, 189.
- (3) U. RENNER et D.A. PRINS, *Chimia*, 1961, 15, 321.
- (4) U. RENNER, D.A. PRINS, A.L. BURLINGAME et K. BIEMANN,
Helv. chim. Acta, 1963, 46, 2186.
M.P. CAVA, S.K. TALAPATRA, J.A. WEISBACH, B. DOUGLAS et
G.O. DUDEK, *Tetrahedron letters*, 1953, p.53.
- (5) T. SHIOIRI et S. YAMADA, *Tetrahedron*, 1968, 24, 4159.
- (6) G. COMBES, L. FONZES et F. WINTERNITZ, *Phytochem.*,
1966, 5, 1065.
- (7) G. COMBES, L. FONZES et F. WINTERNITZ, *Phytochem.*,
1968, 7, 477.
- (8) K. ISHIZUMI, T. SHIOIRI et S. YAMADA, *Chem. pharm. Bull.*
Tokyo, 1967, 15, 863.
- (9) J.P. GREENSTEIN et M. WINITZ, *Chemistry of the amino
acids*, Vol. II p.822,
J. WILEY and Sons inc. New York (1961).
- (10) E. ABDERHALDEN et M. KEMPE, *Z. physiol. Chem.*, 1907,
52, 214.
- (11) R. JARDINE et R. BROWN, *Can. J. Chem.*, 1963, 41, 2067.
M.G. REINECKE, H.W. JOHNSON Jr. et J.F. SEBASTIAN,
Chem. Ind. (London), 1964, p.151.

- (I2) I.R. COHEN, J.W. DALY, H. KNY et B. WITKOP,
J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 2184.
J.A. ELVIDGE et R.G. FOSTER, J. chem. Soc., 1964, p.981.
- (I3) H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI et D.A. WILLIAMS,
in "Structure Elucidation of Natural Products by Mass
Spectrometry", Vol. I, p.42, Holden-Day Inc.,
San Francisco (1964).
- (I4) K. NAKANISHI, "Infrared Absorption Spectroscopy",
p.47. Holden-Day, Inc., San Francisco (1962).
- (I5) H. WERBIN et P.E. SPOERRI, J. amer. chem. Soc.,
1947, 69, 1681.
- (I6) H.K. HALL Jr., R. ZBINDEN, J. amer. chem. Soc.,
1958, 80, 6428.
- (I7) M. HORÁK et J. GUT, Collection czechoslov. chem. Com.,
1961, 26, 1680.
- (I8) A. GRUSSNER, E. JAEGER, J. HELLERBACH et O. SCHNIDER,
Helv. Chim. Acta, 1959, 27, 2431.
- (I9) E. ABDERHALDEN et M. KEMPE, Z. Physiol. Chem.,
1907, 52, 207.
- (20) H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI et D.A. WILLIAMS,
in "Mass Spectrometry of Organic Compounds" p.76,
Holden-Day, Inc., San Francisco, London (1967).
- (21) T. SHIOIRI, T. TAKUSAGAWA et S. YAMADA,
Chem. pharm. Bull. Japan, 1969, 17, 467.
- (22) W. DIECKMANN, Ber., 1894, 27, 102.
- (23) C.R. HAUSER et B.E. Jr. HUDSON, "Organic Reactions",
Vol. I p.266, John Wiley and Sons Inc., New York,
London (1942).
- (24) H. HENECKA, "Chemie der beta-dicarbonyl Verbindungen",
p.III, Springer-Verlag, Berlin (1950).
- (25) S.J. RHOADS, J.C. GILBERT, A.W. DECORA, T.R. GARLAND,
R.J. SPANGLER et M.J. URBIGKIT, Tetrahedron, 1963, 19, 1625.
- (26) S. BRATOZ, D. HADŽI et G. ROSSMY, Trans. Faraday.
Soc., 1956, 52, 464.

- (27) S.J. RHOADS, J. org. Chem., 1966, 31, 171.
- (28) A.H. LEWIN, J. LIPOWITZ et T. COHEN,
Tetrahedron Letters, 1965, p. 1241.
- (29) K.D. BARROW et T.M. SPOTSWOOD,
Tetrahedron Letters, 1965, p.3325.
- (30) A.E. GILLAM et E.S. STERN, "An Introduction to Electronic
Absorption Spectroscopy in Organic Chemistry",
p. III, Edward Arnold, London (1954).
- (31) A.M. DUFFIELD, C. DJERASSI, G. SCHROLL et S. LAWERSON,
Acta chem. Scand., 1966, 20, 361.
- (32) Org. Syntheses, Coll. Vol. III, p.169.
- (33) H. LE MOAL, Ann. de Chim., 1953, 19, 8.
- (34) F. SALMON-LEGAGNEUR, Bull. Soc. chim., 1952, p.580.
- (35) H. LE MOAL, A. FOUCAUD, R. CARRIE, D. DANION et C. FAYAT,
Bull. Soc. chim., 1964, p.828.
- (36) P.A. SMITH et J.P. HORWITZ,
J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 3418.
- (37) F. POPP et A. CATALA, J. org. Chem., 1961, 26, 2738.
- (38) L. BOUVEAULT, Bull. Soc. chim., 1892, 68, 368.
- (39) R.E. BOWMAN, J. chem. Soc., 1950, p.325.
- (40) N.Ž. STANAČEV et M. PROŠTENIK,
Croat. chem. Acta, 1956, 28, 291.
- (41) D.S. BRESLOW, E. BAUMGARTEN et C.R. HAUSER,
J. amer. chem. Soc., 1944, 66, 1286.
- (42) Org. Syntheses, Coll. Vol. IV, p.261.
- (43) J. CASON, J. amer. chem. Soc., 1947, 69, 1548.
- (44) V. PRELOG et S. HEINBACH-JUHÁSH, Ber., 1941, 74, 1702.
- (45) F. SALMON-LEGAGNEUR, C.R. Acad. Sci., 1944, 218, 681.
- (46) B.H. CHASE et D.H. HEY, J. chem. Soc., 1952, p.553.
- (47) J.E.H. HANCKOCK et R.P. LINSTED, J. chem. Soc., 1953, p.3490
- (48) S. STALLBERG-STENHAGEN, J. amer. chem. Soc., 1947, 69, 2568.
- (49) Org. Syntheses, Coll. Vol. IV, p.687. procédé D.
- (50) T. OKUDA, Bull. chem. Soc. Japan, 1959, 32, 1165.
- (51) H. HELLMANN, F. LINGENS et H.J. BURKHARDT, Ber.,
1958, 91, 2290.

D E U X I E M E P A R T I E

ALCALOÏDES DE L'ERYTHROPLEUM IVORENSIS (A. CHEVALLIER)

I N T R O D U C T I O N

Les alcaloïdes de l'Erythropléum forment un groupe bien défini à la fois par leur structure chimique et par leurs propriétés pharmaceutiques. Ce sont des esters aminés de monoacides diterpéniques qui possèdent des propriétés cardio-toniques remarquables.

L'Erythropléum, Caesalpiniée que l'on rencontre surtout dans les forêts de l'Afrique Equatoriale est bien connu des indigènes de ces régions (1). Ceux-ci utilisent son écorce et ses racines à des fins multiples, en particulier pour préparer des mélanges servant de médicaments, de teinture ou de poison pour leurs flèches.

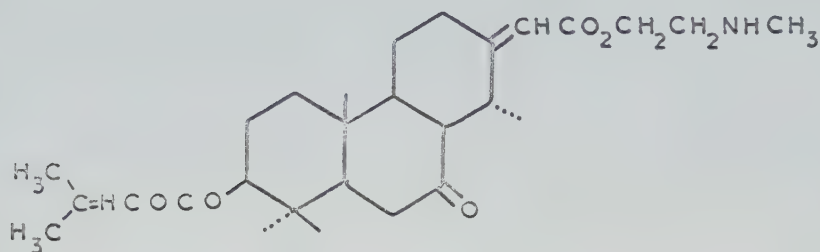
Il existe plusieurs variétés d'Erythropléum : l'Erythropléum Guineense (Côte d'Ivoire), l'E. Couminga (Madagascar) dont les feuilles sont la cause de nombreux empoisonnements ; l'E. Fordii (Indochine) et l'E. Ivorensis (Côte d'Ivoire).

Les alcaloïdes tirés des écorces de l'E. Guineense ont été bien étudiés. D'abord, par GALLOIS et HARDY (2) puis par DALMA (3) qui en a fait l'extraction complète. RUZICKA et ses collaborateurs (4) ont déterminé leurs structures chimiques.

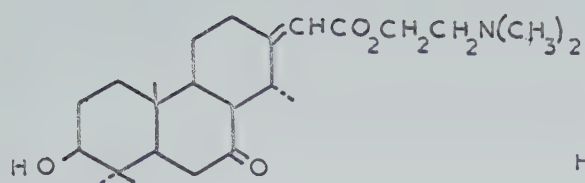
Les plus importants sont : la cassaïne (3), la cassaïdine (5), l'érythrophlamine (6), l'érythrophleine (7), la cassamine (6), la coumingine (8), la coumingidine (9).

Plus récemment, LINDWALL et collaborateurs (10) ont isolé de l'E. Guineense, l'érythrophléguine.

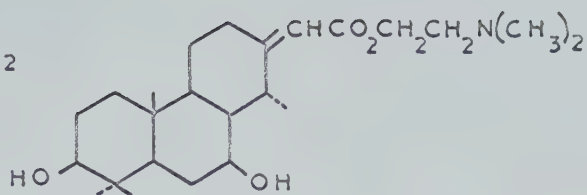
Cependant, une des espèces, l'E. Ivorensis a été jusqu'à présent peu étudiée. OTTINGER, CHIURDOGLU et VANDENDRIS (11) en ont extrait simplement un alcaloïde, l'ivorine, auquel ils ont attribué la structure suivante :



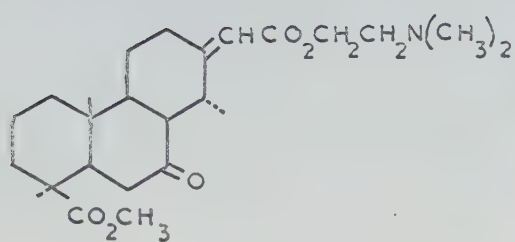
Nous avons repris ces études sur l'E. Ivorensis en vue de retrouver l'ivorine et d'isoler de nouveaux alcaloïdes.



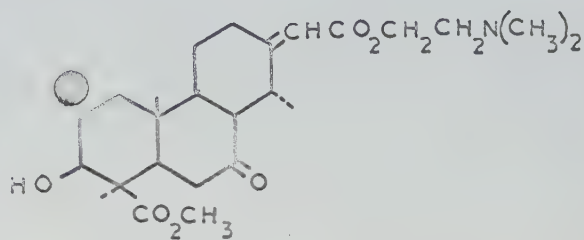
cassaine



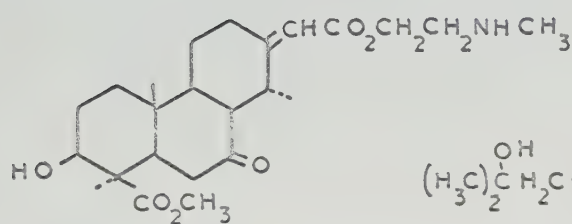
cassaidine



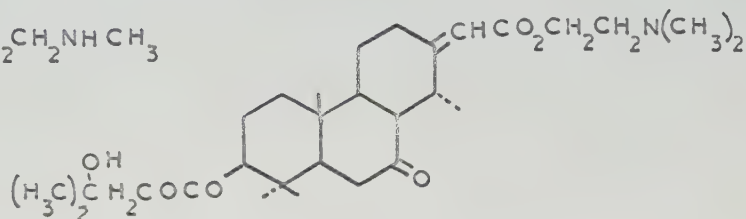
cassamine



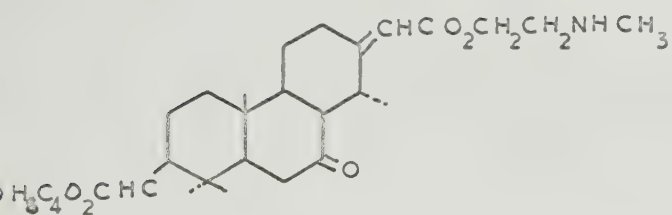
erythrophlamine



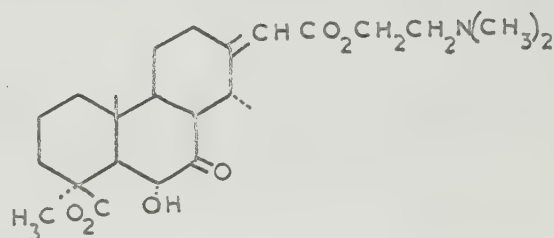
erythrophleine



coumingine



coumingidine



erythrophléguine

I . EXTRACTION DES ALCALOÏDES -

Il fallait d'abord vérifier la teneur en alcaloïdes des écorces d'E. Ivorensis que nous avons reçues (*). Nous avons pour cela, utilisé la méthode de HULTIN et TORSELL (I2) : deux grammes de poudre végétale sont percolés au méthanol pendant quatre à cinq heures. Les bases sont séparées de la solution méthanolique par formation de chlorures puis libérées par du carbonate de sodium. On soumet alors le mélange aux réactifs caractéristiques des alcaloïdes - réactifs de DRAGENDORF et de MAYER (I3). Un précipité abondant apparaît, caractéristique de la présence d'alcaloïdes.

L'extraction sur une plus grande échelle a été d'abord effectuée dans un soxhlet, après macération de la poudre dans une solution de carbonate de sodium et d'ammoniaque (II). Mais, quelque soit le solvant utilisé (méthanol, éther, dichlorométhane), le rendement en alcaloïdes est faible (0,2 %) car le chauffage les dégrade en partie. Aussi sommes nous rapidement revenus à la méthode mise au point par DALMA (3), pour l'extraction d'alcaloïdes de l'E. Guineense : les écorces pulvérisées, après macération dans une solution d'ammoniaque à 10 %, sont agitées à froid pendant douze heures avec de l'acétone.

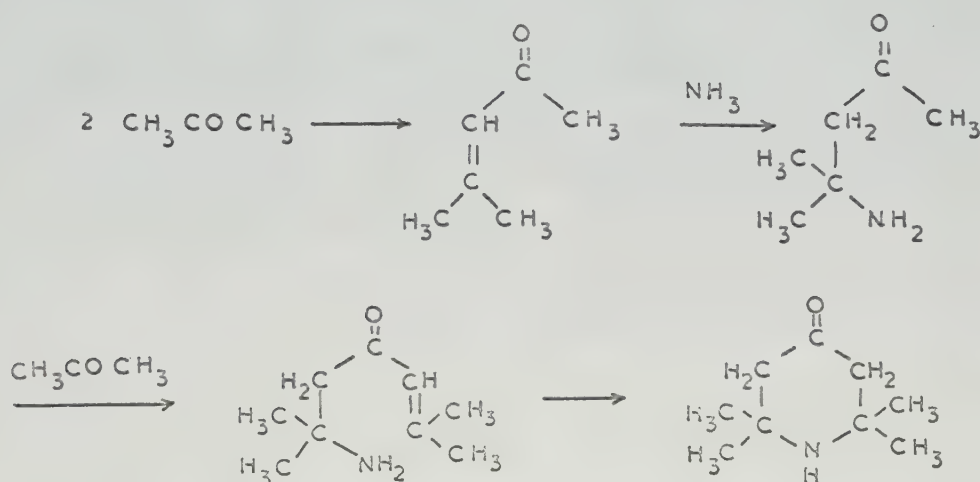
(*) Nous remercions vivement Monsieur le Professeur BROWN d'Abidjan qui nous a fait parvenir les écorces d'Erythrophléum.

II . SEPARATION DES ALCALOÏDES -

La chromatographie sur plaque du mélange alcaloïdique brut révèle l'existence d'au moins six alcaloïdes.

Le mélange est chromatographié sur une colonne de florisil, ce qui permet d'isoler une huile brune qui cristallise sous forme d'iodhydrate, et réagit positivement avec le réactif de DRAGGENDORF.

L'analyse chimique et spectrale montre qu'il s'agit en fait de la tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridone-4. C'est l'action de l'acétone d'extraction sur l'ammoniaque qui a formé cet artéfact suivant une réaction bien connue (I4 et I5).



En effet l'analyse conduit à la formule brute $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}$ et le spectre I.R. de l'iodhydrate montre la présence d'une fonction carbonyle (1733cm^{-1}) et d'un sel d'ammonium ($2498-2820\text{cm}^{-1}$). Quant au spectre de R.M.N. il présente seulement deux pics ($\delta=1,24$ et $2,28$ p.p.m.) dont la surface des aires est dans le rapport 1/3.

Nous avons par la suite abandonné ce type d'extraction à cause de la prépondérance de γ -pipéridone en remplaçant l'acétone par le chloroforme (le rendement en alcaloïdes est alors de 0,8%).

Séparation par chromatographie.

La chromatographie sur florisil d'un mélange extrait au chloroforme, a permis d'isoler un alcaloïde E_I (65mg) qui cristallise à froid dans l'éther. Nous reviendrons plus loin sur la nature de cet alcaloïde.

Mais la faible quantité de produit que nous possédions n'a pas permis d'effectuer une série de chromatographies pour isoler d'autres alcaloïdes.

Séparation par formation de sulfates.

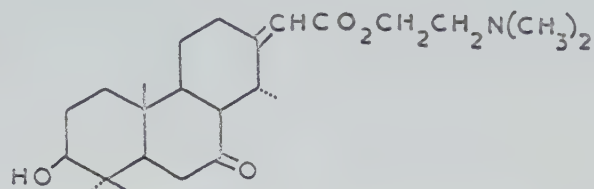
Nous avons d'autre part essayé d'isoler l'ivorine par formation de sels, en appliquant la méthode utilisée par OTTINGER et CHIURDOGLU (11).

Le mélange d'alcaloïdes, en solution dans l'acétone, est traité par l'acide sulfurique à froid. Les sulfates qui précipitent sont recristallisés dans le méthanol à chaud. On isole ainsi un mélange de deux sulfates en proportions équivalentes.

La séparation est faite par chromatographie préparative sur des plaques recouvertes de gel de silice, après libération des bases. Cette technique permet d'isoler un alcaloïde pur qui se révèle identique à E_I . Le deuxième produit se décompose sur la plaque.

III . IDENTIFICATION DE E₁ -

Nous avons pu montrer que E₁ était la cassaïne (4 et I6), alcaloïde que l'on retrouve dans les autres variétés d'Erythropléum.



E₁ est soluble dans l'acétone, les alcools et insoluble à froid dans l'éther.

Point de fusion : 135°C.

Point de fusion du sulfate : 275°C.

$[\alpha]_D^{20} = -89^\circ$ (CHCl₃ c=1).

L'analyse chimique et le spectre de masse lui attribuent pour formule brute C₂₄H₃₉NO₄, en accord avec celle de la cassaïne. D'autre part nous reconnaissons dans ce spectre la chaîne extracyclique par les fragmentations suivantes : m/e 390 (M-CH₃), m/e 361 (M-N(CH₃)₂), m/e 333 (M-(CH₂)₂N(CH₃)₂), m/e 317 (M-O(CH₂)₂N(CH₃)₂).

L'existence d'une telle chaîne est d'ailleurs confirmée par le spectre de R.M.N. (figure 2). Enfin le spectre U.V. (figure 3) montre une absorption à 224 nm ($\epsilon=13.600$) caractéristique d'un ester α - β insaturé, absorption que l'on retrouve dans les autres alcaloïdes de cette série.

Ces résultats, alliés aux constantes physiques, permettent d'affirmer que E₁ est la cassaïne.

figure 1

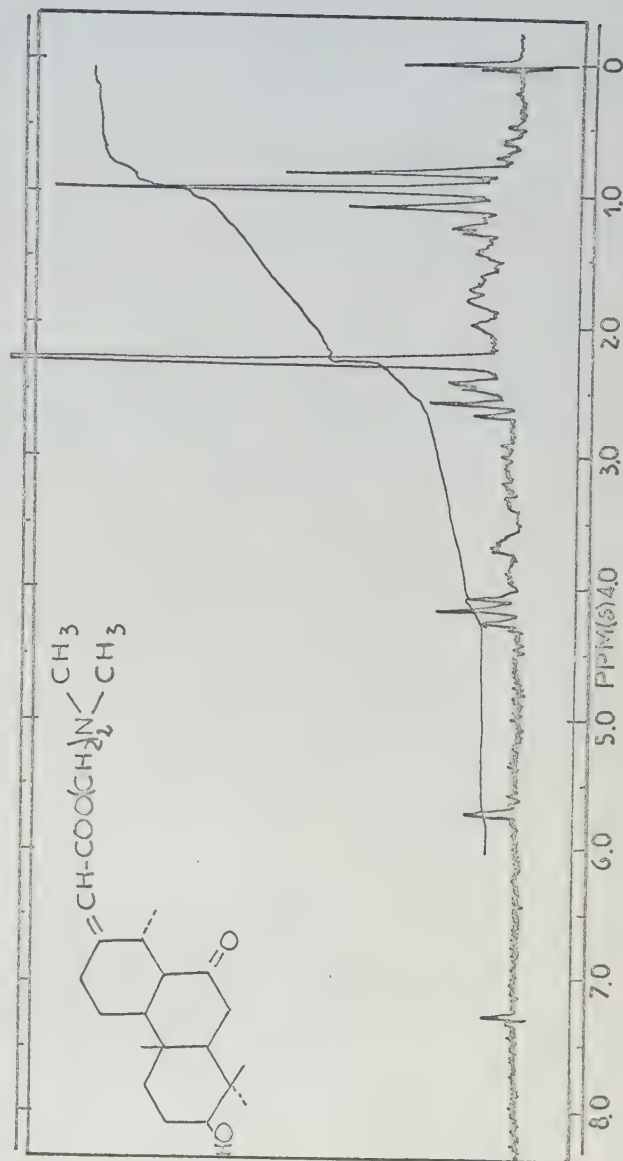
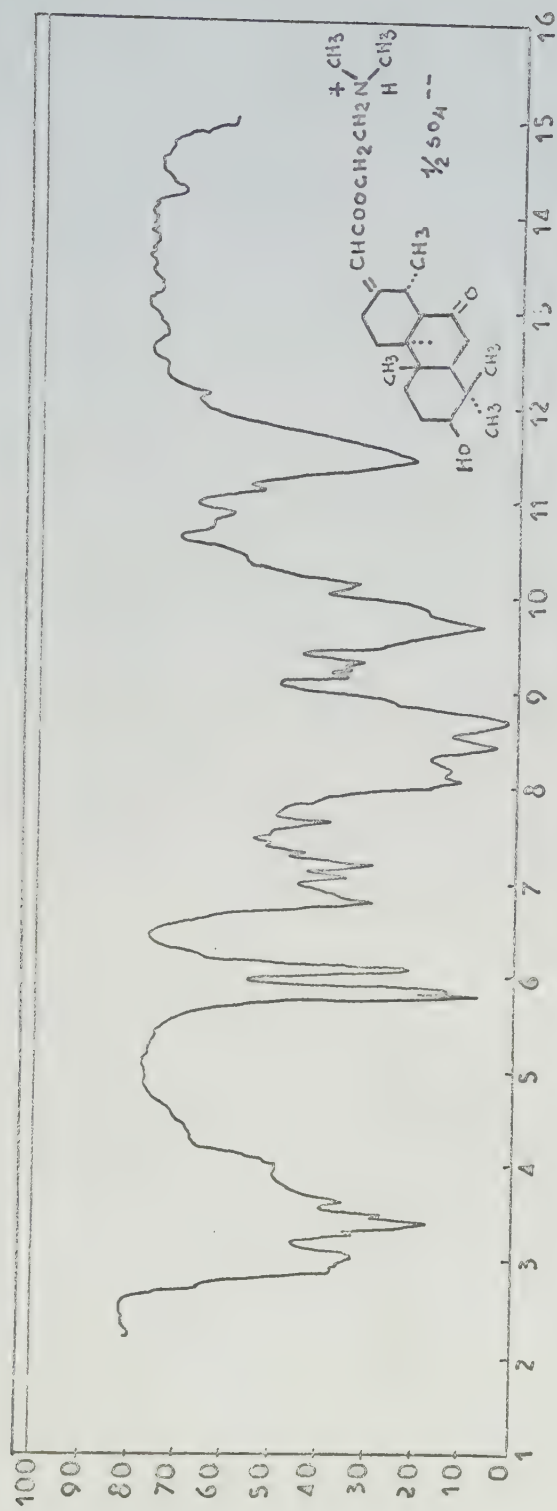


figure 2

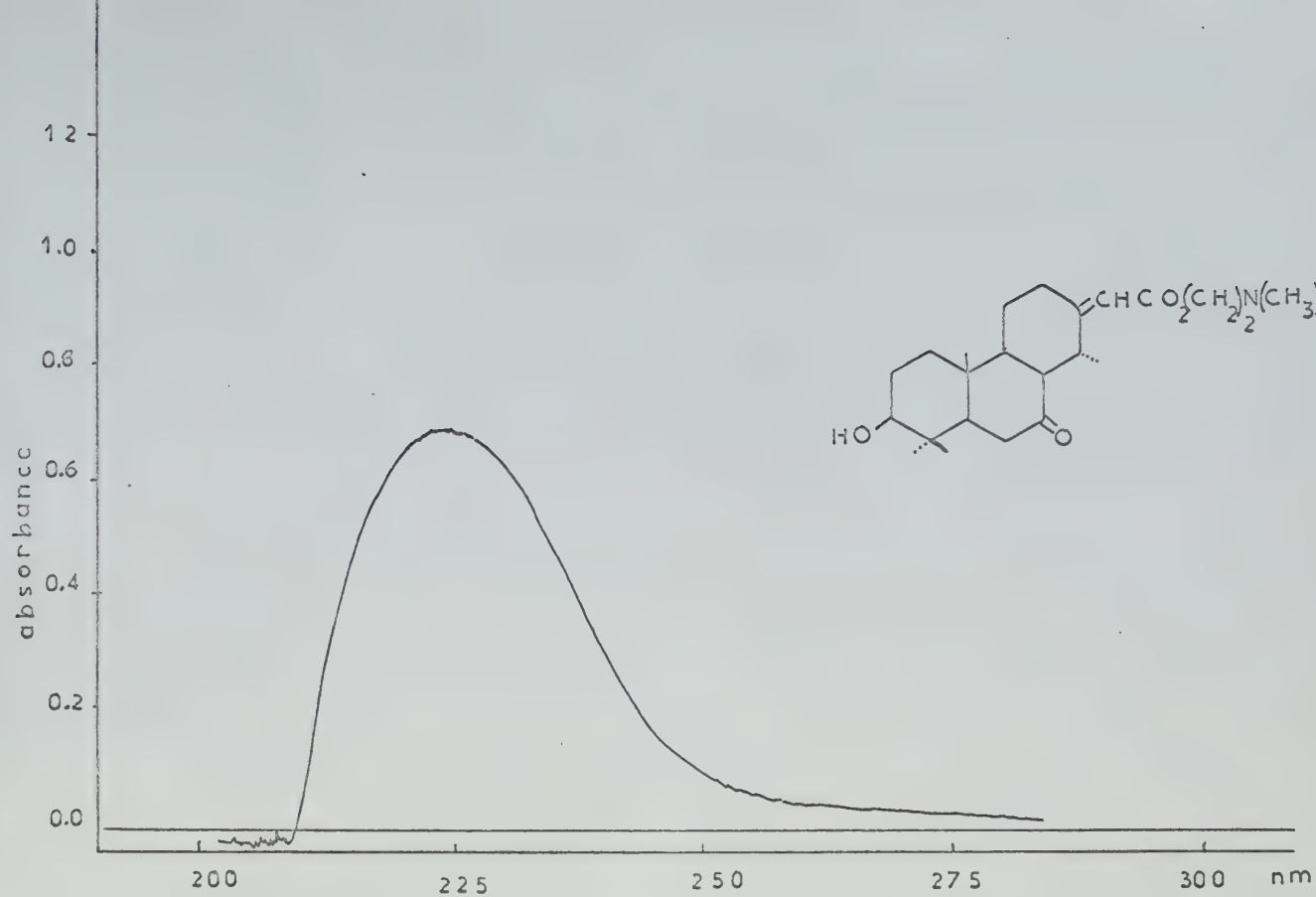
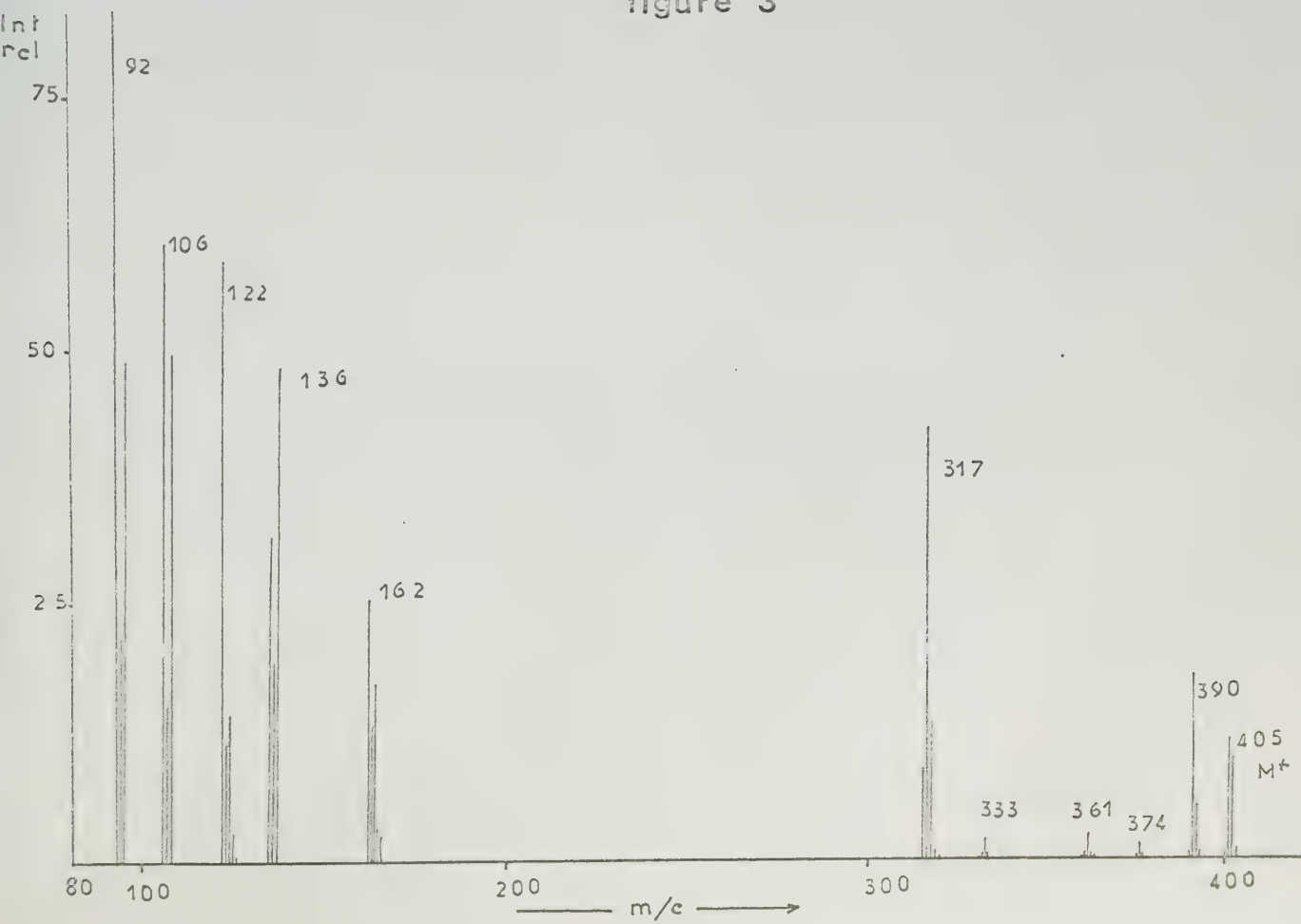


figure 3



C O N C L U S I O N

La faible quantité d'écorces reçues (5kg) n'a pas permis d'isoler des alcaloïdes en quantités suffisantes pour pouvoir entreprendre une étude systématique de ceux-ci. Cependant, nous avons pu isoler l'alcaloïde prépondérant, qui est la cassaïne. Par contre, l'ivorine n'a pu être retrouvée malgré l'emploi de la technique opératoire préconisée par les auteurs belges (11) certainement à cause de la grande instabilité de cet alcaloïde(*).

(*) Communication privée de Monsieur le Professeur CHIURDOGLU dont nous le remercions très vivement.

B I B L I O G R A P H I E

- (I) J. KERHARO et A. BOUQUET, "Plantes médicinales et toxiques de la Côte d'Ivoire", p.IIO, Vigot frères, Paris (1950).
- (2) N. GALLOIS et C. HARDY, Bull. Soc. Chim., 1870, 26, 39.
- (3) G. DALMA, Ann. Chim. Applicata, 1933, 25, 569; Helv. chim. Acta, 1939, 22, 1497.
- (4) L. RUZICKA et G. DALMA, Helv. chim. Acta, 1940, 23, 753.
- (5) L. RUZICKA, P. PLATTNER et B. ENGEL, Experientia, 1945, I, 160.
- (6) B. ENGEL et R. TONDEUR, Experientia, 1948, 4, 430; Helv. chim. Acta, 1949, 32, 3264.
- (7) B. BLOUNT, H. OPENSHAW et A. TODD, j. chem. Soc., 1940, p.286.
- (8) L. RUZICKA, G. DALMA et W. SCOTT, Helv. chim. Acta, 1941, 24, 63.
- (9) E. SCHLITTER, Helv. chim. Acta, 1941, 24, 319E.
- (IO) O. LINDWALL, T. NORIN, F. SANDBERG et R. THORSEN, Acta Pharm. Succica, 1965, 2, 313.
- (II) R. OTTINGER, G. CHIURDOGLU et J. VANDENDRIS, Belg. 1963, 637.IOI; Bull. Soc. chim. Belg., 1965, 74, 198.
- (I2) E. HULTIN et K. TORSSELL, Phytochem., 1965, 4, 425.
- (I3) R. MUNIER et M. MACHEBOEUF, Bull. Soc. Chim. biol., 1951, 33, 846; Bull. Soc. chim., 1952, p.832.
- (I4) E. FISHER, Ber., 1883, I6, 649 ;
R. B. BRADBURY, N.C. HANCKOX et M.H. HATT,
J. chem. Soc., 1947, p. 1394.
- (I5) R.C. ELDERFIELD in "Heterocyclic Compounds", Vol.I, p.648
J. WILEY and Sons Inc., New York, London (1950)
- (I6) H. HAUTH, D. STAUFFACHER, P. NICKLAUS et A. MELERA,
Helv. chim. Acta, 1965, 48, 1087.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris en tubes capillaires sur l'appareil du Docteur TOTTOLI et n'ont pas été corrigés.

Les spectres I.R. ont été enregistrés sur un spectrographe BECKMANN IR 4, les liquides en solution dans le chloroforme et les solides pris dans une pastille de KBr.

Les spectres U.V., effectués dans l'alcool 95° comme solvant, ont été enregistrés sur un appareil UNICAM SP. 800.

Les spectres de R.M.N. ont été obtenus au moyen d'un spectrographe VARIAN A 60, avec comme solvant le deutérochloroforme et comme référence interne le T.M.S. Les déplacements sont exprimés en δ p.p.m. et les constantes de couplage en Hz : la forme des signaux est symbolisée par les initiales s (singulet), d (doublet), m (multiplet) etc...

Les spectres de masse ont été effectués sur spectrographe de masse C.E.C. 2I.IIO C, par introduction directe pour les solides et indirecte pour les liquides sous 70 ev sauf indications spéciales (les températures de la source dépendent de la nature des produits et sont indiquées pour chacun d'entre eux).

Les chromatographies analytiques ont été effectuées sur feuilles chromatographiques KODAK ESCK 301V (gel de silice), développées selon la technique verticale ascendante et révélées aux vapeurs d'iode.

Les chromatographies en phase vapeur ont été réalisées sur un appareil BARBER - COLMAN 5000 avec colonnes analytiques de 8 pieds de longueur et $\frac{1}{4}$ de pouce de diamètre, remplies de S.E.30 à 10 % sur chromosorb W.

Les analyses ont été effectuées par le service de Microanalyse du C.N.R.S. à l'E.N.S.C.M.

-:-:-:-:-

P R E M I E R E ○ P A R T I E

CHAPITRE PREMIER

ESTER METHYLIQUE DU N-(BROMO-2 BUTYRYL) TRYPTOPHANE : 2aPremier procédé -

On dissout 2 g de tryptophane dans 10 ml de soude 5N, refroidie à 0°C. On ajoute, goutte à goutte, 2,1 g de chlorure d' α -bromo butyryle (Org. Syntheses, Coll. Vol.IV, p.620) en suivant la réaction au pH mètre et en agitant vigoureusement. Le milieu doit rester nettement basique. On laisse reposer 10 minutes et on ajoute de l'acide chlorhydrique 10% jusqu'à pH=1,7. Le précipité est filtré, lavé à l'eau et redissous dans de l'éther.

On sèche les éthers et recristallise le produit dans le mélange éther/éther de pétrole. On obtient 2,5 g d'amide sous forme d'aiguilles transparentes.

Rendement : 72%.

Point de fusion : 129-30°C.

L'amido-acide, en solution dans l'éther, est traité par un excès de diazométhane, suivant la technique habituelle. Après destruction de l'excès de diazométhane par quelques gouttes d'acide acétique, on lave les éthers par une solution de bicarbonate de potassium, les sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant. L'ester 2a est recristallisé dans l'éther.

Rendement : 95%.

Point de fusion : 138°C.

Spectre de masse (170°C) : $M^+ = 368$ (avec Br=80).

Spectre I.R.: 1748 cm^{-1} (ester); 1653 cm^{-1} (amide I)
1563 cm^{-1} (amide II); 3425 cm^{-1} (NH indole).

Spectre de R.M.N.(figure I) :

$\delta = 0,9$ p.p.m., $j = 7\text{Hz}$, t, CH_2CH_3

$\delta = 2,0$ p.p.m., m, CH_2CH_3

$\delta = 4,16$ p.p.m., $j = 7\text{Hz}$, t, CHCH_2H_5

$\delta = 3,65$ p.p.m., s, CO_2CH_3

$\delta = 3,32$ p.p.m., $j = 5,6\text{Hz}$, d, Ind CH_2CH

$\delta = 4,96$ p.p.m., m, Ind CH_2CH

Deuxième procédé -

a) Préparation de l'ester méthylique du tryptophane.

A 100 ml de méthanol anhydre refroidis à -15°C sont ajoutés goutte à goutte sous agitation 7,4 ml de chlorure d'ethionyle fraîchement distillé, puis, d'un seul coup, 10 g de tryptophane. Peu après la dissolution de celui-ci apparaît sur les parois un précipité cristallin qui gagne le milieu au fur et à mesure de la réaction, maintenue 3 heures au dessous de 0°C puis laissée réchauffée une nuit à température de la salle et portée enfin douze heures à 30°C.

Après chauffage à 40°C pendant 10 minutes, le

mélange est refroidi puis le chlorhydrate précipité par 200 ml d'éther anhydre. On laisse la solution 4 heures à -15°C , filtre le précipité, le lave et le sèche. On obtient 12,2 g de produit.

Rendement : 94%.

Point de fusion : 231°C .

Si on utilise de l'éthanol, on obtient l'ester éthylique ($F=236^{\circ}\text{C}$, litt. 234°C) (50).

12,2 g de chlorhydrate de l'ester sont dissous dans 200 ml de méthanol anhydre et traités à température ambiante par 1,51 g de triéthylamine fraîchement distillée. Après 5 minutes sous agitation, on ajoute 300 ml d'éther anhydre et le mélange est gardé à -15°C durant 45 minutes. Le chlorhydrate de triéthylamine est filtré, lavé à l'éther et les filtrats réunis sont évaporés à sec. On obtient une huile épaisse qui ne cristallise pas (*).

Rendement : 95%.

Spectre I.R. : 1769cm^{-1} (ester); 1567cm^{-1} (amine)

Spectre de R.M.N.: $\delta=1,57$ p.p.m., s, NH_2
 $\delta=3,67$ p.p.m., s, CO_2CH_3

b) Préparation de l'amido-ester 2a

8 g d'amino-ester sont dissous dans un mélange de 2/3 d'acétone et 1/3 d'éther. On ajoute 10 g de carbonate de potassium sec et, en agitant 6,5 g de chlorure d'acide α -bromobutyrique, à 30°C . On agite pendant 60 heures. On filtre le carbonate de potassium. On jette la solution sur de la glace. On sépare la couche organique et, après séchage sur sulfate de sodium, on évapore à sec le solvant. On précipite l'amide par de l'éther.

Rendement : 82%.

(*) Si on utilise du l-tryptophane, l'ester méthylique correspondant cristallise ($F=90^{\circ}\text{C}$).

ESTER METHYLIQUE DU N-BENZYLIDENE TRYPTOPHANE

24,2 g d'ester méthylique sont dissous dans 100ml de benzène. On ajoute 12,5 ml d'aldéhyde benzoïque redistillé et le mélange est chauffé à 35°C pendant 2h30 sous agitation. On distille sous vide (trompe à eau). Le benzylidène se prend en masse dans le ballon de distillation. On le lave à l'éther de pétrole. On le recristallise dans l'éthanol à chaud.

Rendement : 93 %.

Analyse ($C_{19}H_{18}N_2O_2$) :

calc. % : C 74,79 H 5,92 N 9,15

tr. % : 74,59 5,74 9,06

Point de fusion : 128°C (litt. 129°C) (51).

Spectre de masse (160°C) : $M^+ = 306$.

Spectre I.R. : 1745 cm^{-1} (ester); 1639 cm^{-1} (C=N);
743, 692 cm^{-1} (benzène).

ESTER METHYLIQUE DU N-BENZYL TRYPTOPHANE

31,6 g de N-benzylidène sont dissous dans 100 ml de méthanol anhydre. Le catalyseur d'hydrogénation est constitué par 149 mg d'oxyde de platine. Le mélange est soumis à une hydrogénation. Au bout de 22 heures, la quantité théorique d'hydrogène est absorbée. Après séparation du catalyseur et évaporation du solvant, on obtient une huile que l'on précipite dans de l'éther de pétrole. Le produit est recristallisé dans du benzène/hexane(10/1).

Point de fusion : 82°C.

Spectre de masse : (200°C) $M^+ = 308$.

Spectre I.R. : 1748 cm^{-1} (ester); 738, 690 cm^{-1} (benzène).

Chlorhydrate (aiguilles) : F=192°C (litt. 188°C).(51).

ESTER METHYLIQUE DU N-BENZYL, N-(BROMO-2 BUTYRYL)TRYPTOPHANE: 2b

On ajoute goutte à goutte une solution de chlorure d' α -bromobutyryle (7,6g) dans du benzène (15ml) à une solution d'ester (10 g) dans du benzène (50 ml) et du carbonate de potassium aqueux à 15% (39 ml), maintenue à +5°C (température intérieure). L'agitation doit être vigoureuse. Quand l'addition est terminée, on laisse reposer le mélange à température ambiante, et après l'addition d'une solution à 30 % de carbonate de potassium (2,5 ml) le mélange est agité pendant 4 heures. Une addition supplémentaire de 4,4 g de chlorure d'acide et de 3,8 ml de carbonate de potassium à 30 % est alors effectuée et le mélange agité encore durant 1 heure. La couche benzénique est lavée par :

- 1) de l'acide chlorhydrique à 10 % (2 fois)
- 2) de l'eau (3 fois)
- 3) une solution saturée de chlorure de sodium (2 fois).

La solution benzénique est séchée et le solvant évaporé. On reprend le produit par de l'éther : l'ester 2b précipite.

Rendement : 92 %.

Point de fusion : 104°C (non recristallisé).

Spectre de masse (180°C) : $M^+ = 458$ (avec Br=80).

Spectre I.R. : 1754cm⁻¹(ester); 1650cm⁻¹(amide I).

Spectre de R.M.N. :

$\delta = 0,83$ p.p.m., t, J=7Hz, -CH₂-CH₃

$\delta = 2,10$ p.p.m., m, j=7Hz, -CH₂-CH₃

$\delta = 4,11$ p.p.m., t, j=7Hz, -CH-CH₂CH₃

$\delta = 3,57$ p.p.m., d, j=8Hz, Ind-CH₂-

$\delta = 4,81$ p.p.m., t, j=8Hz, Ind-CH₂-CH-

$\delta = 3,73$ p.p.m., s, CO₂CH₃

$\delta = 3,47$ et $4,32$ p.p.m., j=8Hz, AB de CH₂ ϕ

$\delta = 7,18$ p.p.m., m, H aromatiques.

ACTION DU MALONATE D'ETHYLE

a) Sur l'amide 2a

I,5 g de sodium sont dissous dans 100 ml d'éthanol anhydre. On ajoute 11,5 ml de malonate d'éthyle distillé, et on porte le mélange à reflux 1/2 heure. Après refroidissement, on ajoute par une ampoule à brome 11 g d'amide 2a dans 100 ml d'éthanol et porte à reflux pendant une nuit. On évapore l'éthanol, reprend par l'eau puis par l'acide sulfurique 10 %. La phase organique est extraite à l'éther, séchée et le solvant évaporé. 9,1 g de produit cristallisent.

Rendement : 73 %.

Point de fusion : 111°C.

Analyse ($C_{22}H_{26}N_2O_6$)

calc. % :	C 63,11	H 6,32	N 6,87	O 23,70
tr. % :	63,20	6,21	6,58	23,09

Spectre I.R. : 1748, 1718 cm^{-1} (esters)
3390, 749 cm^{-1} (indole).

Spectre U.V. : 223 nm ($\epsilon=38000$); 284 nm ($\epsilon=9050$);
292 nm ($\epsilon=8250$).

Spectre de masse (190°C) : $M^+=414$.

Spectre de R.M.N. :

$\delta=1,25$ p.p.m., massif comprenant $2CO_2CH_2\text{CH}_3$ et CH_2CH_3
 $\delta=0,63$ p.p.m., t, $j=7\text{Hz}$, CH_2CH_3
 $\delta=3,16$ p.p.m., m, $j=5\text{Hz}$, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
 $\delta=4,16$ p.p.m., m, $j=7\text{Hz}$, $2 CO_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
 $\delta=5,03$ p.p.m., t, $j=8\text{Hz}$, ind- CH_2-CH
 $\delta=3,60$ p.p.m., d, $j=8\text{Hz}$, ind- CH_2-CH

b) Action sur l'amide 2b : ester méthylique du
N-benzyl, N-(butényl-2) tryptophane.

A 520 mg ($2,25 \cdot 10^{-2}$ mole) de sodium pulvérisé, en suspension dans du benzène anhydre, est ajouté 4 g ($2,4 \cdot 10^{-2}$ mole) de malonate d'éthyle distillé, sous agitation. L'agitation est maintenue 6 heures à température ordinaire ; puis on ajoute goutte à goutte 8 g ($2,2 \cdot 10^{-2}$ mole) d'amide 2b en solution dans du benzène avec 12 ml de carbonate de diéthyle distillé. On porte le mélange à reflux pendant 8 heures. Après refroidissement, on reprend par de l'eau, puis par une solution d'acide sulfurique 10 %. On extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de sodium, et évapore le solvant. On obtient une pâte que l'on lave à l'éther de pétrole et que l'on chromatographie sur une colonne remplie de gel de silice (300 g) en suspension dans du benzène. Le produit est élué par le mélange $\text{CHCl}_3/\text{ACOEt}$ 20 %. Les premières fractions cristallisent : c'est l'amide 2b (20 %), les autres fractions donnent une huile (80 %).

Spectre de masse (230°C) : $M^+ = 376$ et 390 (4 %).

Spectre I.R. : 1751cm^{-1} (ester); 1664cm^{-1} (amide I).

CHAPITRE II

BROMO-2 BUTYRATE DE BENZYLE

Dans un ballon de 500 ml muni d'une trappe à eau et d'un réfrigérant on chauffe à reflux dans du toluène un mélange équimoléculaire d'acide bromo-2 butyrique et d'alcool benzylique. Une fois la quantité d'eau théorique éliminée on ajoute après refroidissement du carbonate de potassium, on filtre et on distille sous vide.

Eb 0,5 mm : 104°C.

ETHYL-2 DIETHOXYCARBONYL-3,3 PROPIONATE DE BENZYLE

A 7,18 g de sodium pulvérisé, en suspension dans 270 ml de benzène anhydre, on ajoute sous agitation et goutte à goutte 70 ml de malonate d'éthyle distillé. On maintient l'agitation pendant 6 heures puis on ajoute goutte à goutte 152 ml de carbonate de diéthyle distillé et 84 g de bromo-2 butyrate de benzyle. On porte à reflux pendant 14 heures, puis on reprend par de l'eau, sépare la phase organique et distille sous pression réduite.

Eb 0,5 mm = 157°C.

Rendement : 80 g (73 %).

Spectre I.R. : 1745 - 1752 cm^{-1} (esters).

Spectre de masse (200°C) : $M^+ = 336$; $M - \text{OC}_2\text{H}_5 = 291$;

$M - \text{OCH}_2\phi = 289$; $M - \text{CO}_2\text{CH}_2\phi = 201$.

ACIDE ETHYL-2 DIETHOXYCARBONYL-3,3 PROPIONIQUE.

Dans un erlen à hydrogénation de 500 ml on met 80 g d'éthyl-2 diéthoxycarbonyl-3,3 propionate de benzyle, 250 ml d'éthanol et 3,6 g de Pd/c 5 %.

On hydrogène à température et pression ordinaire. Au bout de 2 heures la réaction est terminée. Le catalyseur est filtré sur célite et l'acide distillé sous vide.

Rendement : 57,3 g (98 %).

$\text{Eb}_{0,5 \text{ mm}} = 153^\circ\text{C}$.

Spectre de masse (230°C) : $M^+ = 246$; $M - \text{OH} = 229$;

$M - \text{CO}_2\text{H} = 201$; $[\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2]^+ = 160$.

Spectre I.R. : 1780, 2450, 2950 cm^{-1} (acide)

1751 - 1742 cm^{-1} (ester).

CHLORURE D'ETHYL-2 DIETHOXYCARBONYL-3,3 PROPIONYLE.

57,3 g (0,23 mole) d'acide, 100 ml de benzène et 23,2 ml (0,37 mole) de SOCl_2 sont mis à reflux pendant 2 heures. On évapore sous vide le benzène et l'excès de SOCl_2 et distille le chlorure d'acide.

Rendement : 55 g (85 %).

$\text{Eb}_{0,3 \text{ mm}} = 104-106^\circ\text{C}$.

CONDENSATION DE SHOTTEN-BAUMANN : ESTER METHYLIQUE DU

N-BENZYL, N-(ETHYL-2 DIETHOXYCARBONYL-3,3 PROPIONYL)TRYPTOPHANE 3b

Le mode opératoire est le même que celui utilisé pour la préparation de l'ester 2b. Les quantités mises en jeu sont les suivantes :

- 24,8 g d'ester méthylique du N-benzyl tryptophane
- 200 ml de benzène
- 76 ml de carbonate de potassium à 15 %
- 21,4 g de chlorure d'acide.

Après extraction, on obtient une huile non cristallisable.

Rendement : 38,2 g (88 %).

Spectre de masse (250°C) : $M^+ = 536$.

Spectre I.R. : 1741 - 1739 cm^{-1} (esters)

1639 cm^{-1} (amide I).

Spectre de R.M.N. $\delta = 1,27$ p.p.m., j=7Hz, t, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

$\delta = 4,17$ p.p.m., j=7Hz, q, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

$\delta = 4,09$ p.p.m., s, CO_2CH_3

HYDROLYSE DU TRIESTER 3b : N-BENZYL, N-(DICARBOXY-3,3
ETHYL-2 PROPIONYL) TRYPTOPHANE.

38 g d'ester 3b en solution dans 250 ml d'éthanol et 50 ml de soude 4M sont chauffés pendant 3 heures à 60°C, sous atmosphère d'azote ; puis laissés une nuit à température ambiante. Un précipité blanc apparaît, que l'on sépare (10 g). On évapore la solution restante presque à sec et on reprend le résidu par 200 ml d'éthanol ; on laisse la solution 2 jours à température ordinaire avec 50 ml de soude 4M. Il se dépose encore 25 g de sel de sodium.

Le sel de sodium est dissous dans l'eau, la solution acidifiée par l'acide chlorhydrique à 10 %, extraite à l'acétate d'éthyle. Après lavage de la phase organique à l'eau, puis à l'eau saturée de chlorure de sodium jusqu'à Ph neutre, séchage sur sulfate de sodium et évaporation du solvant, le triacide est précipité dans l'éther de pétrole (30 g).

Ce produit est soumis directement à la décarboxylation.

ESTER METHYLIQUE DU N-BENZYL N-(ETHYL-2 METHOXYCARBONYL-3 PROPIONYL)TRYPTOPHANE 4b.

On chauffe 30 g de triacide dans 150 ml de xylène en présence de limaille de fer. Le dégagement de gaz carbonique est suivi par un piège à baryte. Quant tout dégagement a cessé, on décante le xylène et reprend par du méthanol. Un précipité apparaît (15,1 g) que l'on sépare. La solution méthanolique est évaporée sous vide. On obtient une huile que l'on ne cherche pas à cristalliser (5 g).

Le précipité est traité par le diazométhane selon le processus habituel. On obtient ainsi un solide (15,6 g).

Point de fusion : 80 - 81°C, mélangé avec l'ester méthylique du N-benzyl tryptophane, aucune dépression n'est observée.

Les spectres I.R., R.M.N. et spectre de masse sont absolument identiques aux spectres de l'ester du N-benzyl tryptophane.

L'huile obtenue (5 g, rendement : 18,4 %) est soumise à l'action du diazométhane. Après évaporation des éthers, le diester 4b cristallise dans le mélange éther/éther de pétrole.

Point de fusion : 148°C.

Spectre de masse (240°C) : $M^+ = 450$.

Spectre I.R. : 1736 - 1740, 1160-1230 cm^{-1} (esters)
1631 cm^{-1} (amide I); 3390 cm^{-1} (NH indole)

698, 741 cm^{-1} (noyaux aromatiques).

Spectre de R.M.N. : $\delta = 0,87$ p.p.m., t, $j = 7\text{Hz}$, CH_2CH_3

$\delta = 1,56$ p.p.m., q, $j = 7\text{Hz}$, CH_2CH_3

$\delta = 3,58$ p.p.m., s, CO_2CH_3

$\delta = 3,63$ p.p.m., s, CO_2CH_3

$\delta = 3,95$ et $4,63$ p.p.m., $j = 16\text{Hz}$,

AB de CH_2O

CONDENSATION DE DIECKMANN DE 4b : BENZYL-I(INDOLYLMETHYL-3)-2
ETHYL-5 METHOXYCARBONYL-4 PIPERIDINEDIONE-3,6 : 5b

Dans un ballon à trois tubulures de 250 ml et sous atmosphère d'azote, sont mis en solution 4,5 g de diester 4b dans 40 ml de dioxanne anhydre. On ajoute goutte à goutte un mélange d'hydrure de sodium dans 10 ml de dioxanne (0,023 mole, 0,545 g d'hydrure de sodium c'est à dire 1,1 g de dispersion à 50 % lavée au préalable dans du benzène et du dioxanne). Le mélange est chauffé pendant 3 heures à 100 - 105°C. On chasse le dioxanne, reprend le résidu par l'eau, acidifie à froid par de l'acide chlorhydrique à 20 %. La pipéridinedione 5b précipite.

Une chromatographie analytique (sur film KODAK 30I V, avec comme solvant de migration $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 3 %) révèle la présence d'un produit d'hydrolyse de 5b, qui ne migre pas. On le sépare par filtration sur gel de silice (élution de 5b par l'acétate d'éthyle et de l'acide par le méthanol).

Un échantillon est recristallisé dans le mélange benzène/hexane (10/1).

Rendement : 2,9 g (69 %).

Point de fusion : 155 - 156°C.

Spectre de masse (250°C) : $M^+ = 418$.

Spectre I.R. : 1680 cm^{-1} (ester); 1645 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$);
1631 cm^{-1} (amide).

Spectre de R.M.N. : $\delta = 3,73$ p.p.m., s, CO_2CH_3
 $\delta = 3,66$ et $5,46$ p.p.m., j = 15 Hz,
AB de $\text{CH}_2\phi$
 $\delta = 12$ p.p.m., s, OH

Spectre U.V. : 220 nm ($\epsilon = 39.000$); 280-300 nm
($\epsilon = 7.400$); 265 nm ($\epsilon = 8.400$).

BENZYL-1 (INDOLYLMETHYL-3)-2 METHOXY-3 METHOXYCARBONYL-4-ETHYL-5 Δ 3-PIPERIDINONE-6 6.

2 g de pipéridinone 5b sont chauffés à 50°C dans 5 ml de soude 4M et 25 ml d'éthanol. Le sel de sodium précipite par addition de 100 ml d'éthanol. Il est filtré et redissous dans de l'eau ; la solution aqueuse est acidifiée par de l'acide chlorydrique 10 %. Le précipité qui se forme est filtré, lavé à l'eau, séché et traité par un excès de diazométhane selon la méthode habituelle.

Rendement : 2 g (94 %).

Point de fusion : 161°C.

Spectre de masse (290°C) : $M^+ = 432$, $M - \text{OCH}_3 = 401$
pic de base = 130.

Spectre I.R. : 1739, 1198 cm^{-1} (ester); 1653 cm^{-1}
(amide I).

Spectre de R.M.N. : $\delta = 0,35$ p.p.m., t, j = 7 Hz, CH_2CH_3
 $\delta = 1,70$ p.p.m., m, CH_2CH_3
 $\delta = 3,33$ p.p.m., t, j = 2,5 Hz, CHCH_2CH_3
 $\delta = 3,20$ p.p.m., d, j = 4 Hz, Ind CH_2CH
 $\delta = 4,10$ p.p.m., t, j = 4 Hz, Ind CH_2CH

$\delta = 3,56$ p.p.m., s, CO_2CH_3

$\delta = 3,74$ p.p.m., s, OCH_3

$\delta = 3,95$ et $5,32$ p.p.m., $j=15\text{Hz}$,

AB de $\text{CH}_2\phi$

$\delta = 7,22$ p.p.m., H aromatiques

$\delta = 6,84$ p.p.m., d, $J=2\text{Hz}$, H_a de l'indole

$\delta = 8,90$ p.p.m., NH indole.

CHAPITRE III

CYANO-2 PENTENE-2 OATE D'ETHYLE

Un mélange de 0,6 mole de cyanoacétate d'éthyle et de 0,6 mole d'aldéhyde propionique dans 80 ml d'acide acétique est traité par une solution de 2 ml de pipéridine dans 20 ml d'acide acétique, et conservé 24 heures à température ambiante. Le mélange est ensuite dilué dans 200ml d'eau, extrait à l'éther. Les éthers sont lavés à l'eau, séchés sur sulfate de sodium et évaporés sous vide. Le résidu est distillé sous pression réduite.

Rendement : 60 %.

Analyse ($C_8H_{11}NO_2$) :

calc. % : C 62,74 H 7,19 N 9,15

tr. % : 62,40 7,13 9,02

Spectre I.R. : 1739 cm^{-1} (ester); 1626 cm^{-1} (C=C);
 2237 cm^{-1} (C≡N)

DICYANO-2,3 VALERATE D'ETHYLE

I) A partir du cyano-2 pentène-2 oate d'éthyle -

40 g de cyano-2 penténoate d'éthyle, mélangé avec 120 ml d'éthanol à 95°, 60 ml d'eau et 35,5 g de cyanure de potassium, sont chauffés au bain-marie jusqu'à obtention

d'une solution homogène. Celle-ci, refroidie et maintenue dans un bain de glace, est acidifiée par l'acide chlorhydrique sous bonne agitation et versée dans 300 ml d'eau. Il se dépose une huile orangée que l'on extrait à l'éther. Les éthers sont lavés à l'eau, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, séchés et évaporés. L'huile résiduelle, qui est distillée ($Eb_{0,3 \text{ mm}} = 138-140^\circ\text{C}$) cristallise par la suite.

Rendement : 25 g (53 %).

Point de fusion : $35-36^\circ\text{C}$.

Spectre I.R. : 1750 cm^{-1} (ester); 2250 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$).

Spectre de R.M.N. : $\delta = 1,18 \text{ p.p.m.}$, t, $j = 7 \text{ Hz}$, CH_2CH_3
 $\delta = 1,82 \text{ p.p.m.}$, m, CHCH_2CH_3
 $\delta = 3,25 \text{ p.p.m.}$, m, CHCH_2CH_3
 $\delta = 1,35 \text{ p.p.m.}$, t, $j = 7,5 \text{ Hz}$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
 $\delta = 4,36 \text{ p.p.m.}$, q, $j = 7,5 \text{ Hz}$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
 $\delta = 3,84 \text{ p.p.m.}$, d, $\text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

2) A partir de la méthode de SMITH et HORWITZ (36) -

Un mélange de 72 ml (1 mole) d'aldéhyde propionique, 107 ml (1 mole) de cyanoacétate d'éthyle, 80 ml (1 mole) de pyridine et 60 ml d'acide acétique, est chauffé à reflux pendant 1 heure. On ajoute alors 100 ml d'éthanol puis 65 g de cyanure de potassium avec précaution mais à une vitesse telle que l'ébullition se maintienne (la réaction est très exothermique). Le reflux est ensuite maintenu pendant 1 heure. La pâte qui se forme est refroidie, traitée par 400 ml d'acide chlorhydrique à 20 % et le mélange chauffé jusqu'à disparition de tout solide. La couche aqueuse, après séparation de l'huile, est extraite à l'éther. Les éthers suivent le traitement habituel et sont évaporés. Le liquide huileux est distillé ($Eb_{0,3 \text{ mm}} = 138-140^\circ\text{C}$) et cristallise ($F = 35^\circ\text{C}$).

Rendement : 20 g (42 %).

ESSAIS D'HYDROLYSES ACIDES DU DICYANO-2,3 VALERATE D'ETHYLE

a) Suivant la méthode de LE MOAL (35) -

12 g d'ester-dinitrile sont dissous dans l'acide sulfurique à 85 % (20 ml). La solution, maintenue à 0°C, est traitée par un excès de nitrite de sodium en solution aqueuse 3M. Le mélange est abandonné une nuit à température ambiante, puis versé sur de la glace et extrait à l'éther. L'acide est extrait de la solution étherée par une solution de bicarbonate de sodium. L'acidification de cette dernière solution et son épuisement à l'éther n'entraîne qu'une très faible quantité d'ester-diacide.

b) Suivant la méthode de BOUVEAULT (38) -

5 g d'ester-dinitrile sont dissous dans 57 ml d'acide sulfurique à 85 %, et la solution est chauffée à 40°C au bain-marie pendant 4 heures ; puis on refroidit le mélange et on ajoute goutte à goutte une solution de nitrite de sodium 3M (19,5 ml) par une ampoule à brome qui plonge dans la solution acide. On laisse ensuite le mélange à température ambiante pendant 2 heures jusqu'à ce que tout dégagement gazeux ait cessé. La solution est jetée sur de la glace et extraite à l'éther. Les éthers sont lavés au bicarbonate de sodium. Mais, comme précédemment l'ester-diacide ne peut être extrait du milieu aqueux.

DIBENZYLOXYCARBONYL-3,3 VALERATE D'ETHYLE 7

I) Préparation de l'éthyle malonate de dibenzyle -

10,1 g (0,44 mole) de sodium sont dissous dans 40 ml d'éthanol dans un ballon à trois tubulures muni d'une agitation mécanique. On ajoute, à froid, une solution

de 70,5 g (0,44 mole) de malonate d'éthyle dans 150 ml de benzène, goutte à goutte en agitant vigoureusement. On maintient après l'addition l'agitation pendant 1 heure puis on ajoute une solution d'alcool benzylique distillé (95 g, 0,88 mole) dans 100 ml de benzène. L'éthanol est éliminé en distillant l'azéotrope benzène-éthanol. Après addition de 62,5 g (0,44 mole) d'iodure d'éthyle, le mélange est porté à reflux pendant 6 heures.

La couche benzénique est lavée à l'eau, séchée et le benzène évaporé sous vide. L'huile résiduelle est distillée sous pression réduite.

$Eb_{0,06\text{ mm}} = 160^{\circ}\text{C}$.

Spectre I.R. : 1724 - 1754 cm^{-1} (esters).

Spectre de R.M.N. : $\delta = 0,87$ p.p.m., t, $j = 7\text{Hz}$, CH_2CH_3
 $\delta = 1,98$ p.p.m., m, CH_2CH_3
 $\delta = 3,38$ p.p.m., t, $j = 7\text{Hz}$, CHCH_2CH_3
 $\delta = 5,15$ p.p.m., s, $\text{CH}_2\phi$
 $\delta = 7,29$ p.p.m., s, H aromatiques

C.P.V. (200°C): $T = 9'30''$.

2) Synthèse malonique -

A 2,1 (0,092 mole) de sodium en poudre, en solution dans 200 ml d'éther, sont ajoutés, à froid 2,6 g (0,092 mole) d'éthyle malonate de dibenzyle sous agitation. L'agitation est maintenue une nuit puis 10,2 ml (15,3 g, 0,092 mole) de bromoacétate d'éthyle sont ajoutés. Le mélange est chauffé à reflux pendant 4 heures. après refroidissement, la phase organique est lavée à l'eau pour éliminer le précipité de bromure de sodium. Les éthers sont séchés et le solvant évaporé. Le triester 7 est distillé.

$Eb_{0,05\text{ mm}} = 150-153^{\circ}\text{C}$.

Rendement : 19 g (60 %).

Spectre de masse (200°C) : $M^+=398$ et $M^+=460$
(triester benzylique)

Spectre I.R. : 1754-1730 cm^{-1} (esters).

Spectre de R.M.N. : $\delta=0,80$ p.p.m., t, $j=7\text{Hz}$, CH_2CH_3
 $\delta=1,18$ p.p.m., t, $j=7,5\text{Hz}$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
 $\delta=2,04$ p.p.m., q, $j=7\text{Hz}$, CH_2CH_3
 $\delta=3,03$ p.p.m., s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
 $\delta=4,02$ p.p.m., q, $j=7,5\text{Hz}$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
 $\delta=5,04$ p.p.m., s, $\text{CH}_2\phi$
 $\delta=7,23$ p.p.m., H aromatiques.

HYDROGENATION DU MELANGE 7 et 8 ET DECARBOXYLATION

20 g d'esters 7 et 8 en solution dans 200 ml d'acétate d'éthyle sont hydrogénés en présence de 2 g de palladium sur charbon actif à 10 %. Après séparation du catalyseur et évaporation du solvant, le produit est directement soumis à une décarboxylation.

En solution dans du xylène et en présence de limaille de fer, le diacide et le triacide sont chauffés à 80°C jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus de gaz carbonique.

La solution est lavée au bicarbonate de sodium. Cette solution aqueuse est acidifiée et cette dernière épuisée à l'éther, mais très peu de produit passe dans les éthers.

DITERTIOBUTYLOXYCARBONYL-3,3 ETHYL-2 PROPIONATE DE BENZYLE 9

Le malonate de ditert-butyle sodé est préparé par action de 3,56 g (0,155 mole) de sodium en poudre dans 150 ml de benzène sur 36 g (0,167 mole) de malonate de ditert-butyle (42). On ajoute à cette pâte 41 g (0,16mole) d' α -bromo butyrate de benzyle et chauffe à reflux pendant 14 heures. La solution est reprise par de l'eau, acidifiée par de l'acide chlorhydrique à 10 % à froid et extraite

à l'éther. Les éthers sont lavés jusqu'à Ph neutre, séchés et le solvant évaporé. Le produit est distillé sous vide, après que l'appareillage ait été bien lavé par une solution basique.

$Eb_{0,5 \text{ mm}} = 120^{\circ}\text{C}$

Rendement : 27 g (41 %).

ACIDE BENZYLOXYCARBONYL-3 VALERIQUE 10

26 g de triester 9 sont chauffés à 190°C en présence de petits morceaux de plaques poreuses jusqu'à cessation de tout dégagement gazeux. Durée de la réaction : environ 3 heures. On distille sous vide le produit résultant (8,2 g).

$Eb_{0,25 \text{ mm}} = 150-160^{\circ}\text{C}$.

Spectre I.R. : 1730 cm^{-1} (ester); 1786 cm^{-1} (acide);
 1859 cm^{-1} (anhydride).

C.P.V. (250°C) : $T_1 = 4'$ (30 %) (acide 10)

$T_2 = 1'12''$ (42 %) (anhydride éthylsuccinique).

BENZYLOXYCARBONYL-3 VALERATE DE METHYLE 11

Le mélange précédent d'acide 10 et d'anhydride éthylsuccinique est traité par un excès de diazométhane en solution dans l'éther.

Après destruction de l'excès de diazométhane par quelques gouttes d'acide acétique, les éthers sont lavés par une solution saturée de bicarbonate de potassium, séchés et évaporés.

Rendement : 6,8 g (78 %).

Spectre I.R. : 1745 et 1724 cm^{-1} ($\sqrt{\text{C=O}}$ ester);
 $1270 - 1170 \text{ cm}^{-1}$ ($\delta \text{C-O}$ ester).

C.P.V. (180°C) : $T = 16'$.

Spectre de R.M.N. : $\delta=0,90$ p.p.m., t, $j=7\text{Hz}$, CH_2CH_3
 $\delta=1,60$ p.p.m., m, $j=7\text{Hz}$, CH_2CH_3
 $\delta=2,68$ p.p.m., m, CH_2CH_3 et CHC_2H_5
 $\delta=3,67$ p.p.m., s, CO_2CH_3
 $\delta=5,16$ p.p.m., s, $\text{CO}_2\text{CH}_2\phi$
 $\delta=7,33$ p.p.m., s, H aromatiques,

ACIDE METHOXYCARBONYL-3 VALERIQUE (III)

6,5 de diester 11 en solution dans le méthanol sont hydrogénés à pression atmosphérique en présence de palladium sur charbon actif à 10 %. Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant, on obtient 4 g d'ester-acide (III).

Rendement : 96 %.

Spectre I.R. : 1783 cm^{-1} (acide); 1725 cm^{-1} (ester).

CHLOROFORMYL-3 VALERATE DE METHYLE

3,9 g d'acide (III) en solution dans du benzène anhydre et 4 g de chlorure d'oxalyle sont chauffés pendant 3 heures à 35°C . Le solvant est évaporé sous vide à $40^\circ\text{C}/12\text{mm}$. Le produit est repris par du benzène qui est à nouveau évaporé.

On obtient 4,1 g de chlorure d'acide, dont 1 g est condensé, à fin d'identification, avec 1,4 g d'ester méthylique de N-benzyl tryptophane. Le diester 4b précipite dans l'éther de pétrole et est recristallisé dans le mélange benzène/héxane.

Point de fusion : 148°C . Aucune dépression n'est observée lorsqu'il est mélangé avec du diester provenant des réactions précédentes. Les données spectrales sont d'autre part identiques.

CHAPITRE IV

BENZYL-1(INDOLYLMETHYL-3)-2 BENZYLOXYCARBONYL-4 ETHYL-5

PIPERIDINEDIONE-3,6 : I2

Ig de pipéridinedione 5b est dissous dans 4 ml d'alcool benzylique distillé. On chauffe à 170°C pendant 6 heures dans un courant d'azote pour entraîner l'alcool méthylique qui se forme. On distille sous vide l'alcool benzylique et chromatographie le produit résultant sur colonne de gel de silice (élution : acétate d'éthyle/chloroforme 10 %).

On obtient 700 mg d'une huile qui ne cristallise pas.

Spectre de masse (250°C) : $M^+ = 494$.

Spectre I.R. : 1678 cm^{-1} (ester); 1630 cm^{-1} (amide);
740 cm^{-1} (benzène).

ALKYLATION DE I2 : BENZYL-1(INDOLYLMETHYL-3)-2 BENZYLOXY-

CARBONYL-4 ETHYL-5 PIPERIDINEDIONE-3,6 ACETATE DE BENZYLE-4 I3

On prépare une solution de 700 mg d'ester I2, 0,50 g de bromoacétate de benzyle et 0,50 g de K_2CO_3 sec dans 15 ml d'acétone anhydre. On agite sous reflux pendant 7 heures. Le carbonate de potassium est filtré, l'acétone chassé et le résidu repris par du benzène. La solution

benzénique est lavée à l'eau puis à l'eau saturée de chlorure de sodium. Après séchage et évaporation du solvant, le produit est chromatographié sur gel de silice (élution : acétate d'éthyle/chloroforme 10 %).

Spectre de masse (240°C) : $M^+ = 642$ et $M^+ = 790$

Spectre de R.M.N. : $\delta = 4,32$ p.p.m., s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\phi$
 $\delta = 5,07$ p.p.m., s,
 $\delta = 5,16$ p.p.m., s,) $\text{CO}_2\text{CH}_2\phi$

HYDROGENATION ET REDUCTION DE I3 : BENZYL-1(INDOLYLMETHYL-3)-2
CARBOXYMETHYL-4 ETHYL-5 PIPERIDINEDIONE-3,6 I4

900 mg de pipéridinedione I3 en solution dans de l'éthanol sont hydrogénés en présence de palladium sur charbon actif à 30 % (49). On mesure le dégagement de gaz carbonique par une solution saturée de baryte. Le solvant est évaporé, le résidu repris par de l'acétate d'éthyle. La solution organique est épuisée par une solution de bicarbonate de sodium saturée, et cette dernière solution acidifiée. Les eaux sont traitées suivant la méthode habituelle et l'on obtient 510 mg d'une huile.

Spectre de masse (270°C, sous I50 ev) :

$M^+ = 418$ et $M^+ = 432$.

Spectre I.R. : $2400 - 2800 \text{ cm}^{-1}$, 1754 cm^{-1} (acide);
 1742 cm^{-1} (cétone); 1631 cm^{-1} (amide).

D E U X I E M E P A R T I E

EXTRACTION DES ALCALOÏDES

2 kg d'écorces finement broyées et sèches sont mis à macérer une nuit avec un litre d'ammoniaque à 10 % puis agités pendant 24 heures avec 3 fois 3 l d'acétone, à température ambiante.

L'acétone est évaporée presque à sec, le résidu repris par 1,5 l d'acide chlorhydrique à 10 %. On élimine la plupart des produits neutres par lavages à l'éther et la solution est alors rendue basique à l'aide de carbonate de sodium solide, en refroidissant. On extrait au chloroforme et l'on obtient par ce procédé 16,6 g d'un mélange liquide.

CHROMATOGRAPHIE DU MÉLANGE D'ALCALOÏDES

15 g de mélange sont chromatographiés sur 300 g de florisil (100-200 mesh) en suspension dans du benzène. L'élution de la γ -pipéridone est effectuée par un mélange de benzène/acétone (95 : 5).

Analyse (iodhydrate) $C_9H_{18}NOI$

calc. % :	C	38,20	H	6,36	N	4,95	O	5,66
tr. % :		38,15		6,35		4,91		6,24

Point de fusion (iodhydrate) : 212-213°C.

Spectre I.R. : 1733 cm^{-1} (C=O); 2498-2820 cm^{-1} (NH_2^+I^-).

Spectre de R.M.N. : $\delta=1,24$ p.p.m., s, CH_3
 $\delta=2,28$ p.p.m., s, CH_2

EXTRACTION DE E_1

a) Par chromatographie -

L'extraction du mélange d'alcaloïdes est faite de la même façon que précédemment, en remplaçant l'acétone par le chloroforme.

6,04 g de mélange sont chromatographiés sur 200 g de florisil. L'élution par une solution de benzène et d'acétone (10 : 1) permet d'obtenir 3,61 g d'un mélange comprenant plusieurs alcaloïdes. Ce mélange est à nouveau chromatographié et on isole ainsi 105 mg de E_1 . E_1 est recristallisé dans l'éther à chaud (65 mg).

b) Par formation de sulfates -

9,06 g de mélange d'alcaloïdes sont dissous dans 75 ml d'acétone. On ajoute de l'acide sulfurique à 5 % jusqu'à pH=3.

Le mélange est gardé 20 heures à 0°C, puis le précipité est isolé, lavé, séché et recristallisé dans du méthanol à chaud. Les sulfates sont dissous dans le minimum d'eau et traités par de la soude à 10 % jusqu'à pH basique. On extrait les bases au chloroforme. Cette solution est lavée, séchée sur sulfate de sodium et le solvant est évaporé. Les bases sont alors chromatographiées sur des plaques préparatives recouvertes d'une couche de gel de silice de 0,5 mm d'épaisseur. Le solvant de migration est le chloroforme et la cuve est saturée de vapeurs d'ammoniaque.

La position des produits est repérée à la lumière U.V.
et E₁ est extrait au méthanol (815 mg).

Point de fusion : 135-7°C (litt. 142°C) (3).

Point de fusion (sulfate) : 275°C.

Analyse (sulfate) C₂₄H₃₉O₄N.H₂SO₄ 1/2H₂O.

calc. % : C 56,45 H 8,26 N 2,74

tr. % : 56,15 8,10 3,05

Rf=0,33

$[\alpha]_D^{20} = -89^\circ$ (CHCl₃ c=1).

Spectre de masse (160°C) : M⁺=405.

Spectre I.R. : 3484 cm⁻¹(OH); 1724, 1250 cm⁻¹

(ester α-β insaturé); 1706 cm⁻¹(cétone).

Spectre U.V. : 224 nm (ε=13600).

Spectre de R.M.N. : δ=2,27 p.p.m., s, N(CH₃)₂
 δ=2,36 p.p.m., t, j=6Hz, CH₂N(CH₃)₂
 δ=4,27 p.p.m., t, j=6Hz, CH₂CH₂N(CH₃)₂
 δ=5,71 p.p.m., s, C=CH-COO-
 un massif de 3 pics à 0,83,
 0,93 et 1,1 p.p.m. attribuables
 à des CH₃.

T A B L E D E S M A T I E R E S

1ère P A R T I E : ESSAI DE SYNTHÈSE DE LA DESCARBOMETHOXY-16 DIHYDROVOBASINE -

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I	5
CHAPITRE II	16
CHAPITRE III	31
CHAPITRE IV	45
CONCLUSION	51
BIBLIOGRAPHIE	52

2ème P A R T I E : ALCALOÏDES DE L'ERYTHROPLEUM IVORENSIS

INTRODUCTION	56
EXTRACTION DES ALCALOÏDES	59
SEPARATION DES ALCALOÏDES	60
IDENTIFICATION DE E ₁	62
CONCLUSION	63
BIBLIOGRAPHIE	64

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E :

PREMIERE PARTIE	68
DEUXIÈME PARTIE	92

Vu et permis d'imprimer
Montpellier, le
Le Doyen de la Faculté
des Sciences

